



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

**FACULTAD DE MEDICINA y
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA**

Campo del Conocimiento de las Ciencias Médicas
GENETICA MEDICA

**ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO en
SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA
en DISTINTAS REGIONES**

TESIS

que para optar por el Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS

presenta

FRANCISCO LOEZA BECERRA
MEDICO ESPECIALISTA EN GENETICA HUMANA

DR. SERGIO A. CUEVAS C.
Hospital General de México SSA
Tutor Principal

DR. FABIO A. SALAMANCA G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Miembro del Comité Tutorial

DRA. GLORIA E. QUEIPO G.
Miembro del Comité Tutorial y Responsable de la Sede
Hospital General de México SSA

México D.F., agosto de 2015



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.

INDICE

CAP. CONTENIDO(S)	PAGS.
1. RESUMEN Y DOCUMENTACION	1
1.1. RESUMEN	3
1.2. DOCUMENTACION LIGADA AL PROTOCOLO	5
2. INTRODUCCION	13
2.1. DISCAPACIDAD AUDITIVA	15
2.2. ASPECTOS CITO-MOLECULARES	25
2.3. LOS GENES <i>GJB2</i> y <i>GJB6</i>	30
2.4. ESTE ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO	36
3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION	37
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA INVESTIGADO	39
3.2. JUSTIFICACION DEL PROYECTO REALIZADO	40
4. OBJETIVO(S)	41
5. METODOLOGIA	43
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.2. CRITERIOS DE SELECCION	47
5.3. LA MUESTRA	47
5.4. PROCEDIMIENTOS	49
5.5. RECURSOS	49
6. RESULTADOS	65
6.1. LAS ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS	67
6.2. LAS FAMILIAS ESTUDIADAS	79
6.3. LAS PERSONAS ESTUDIADAS	101
6.4. LAS PROTEINAS <i>CONEXINAS 26</i> y <i>30</i> INVOLUCRADAS	125
6.5. LOS GENES <i>GJB2</i> y <i>GJB6</i> ESTUDIADOS	137
7. DISCUSION	183
8. CONCLUSIONES	203
9. BIBLIOGRAFIA	213
10. ANEXOS	227
10.1. GLOSARIO (TERMINOS y DEFINICIONES OPERACIONALES)	229
10.2. FISIOLOGIA DE LA AUDICION	231
10.3. LA AUDICION Y LOS DESARROLLOS FISICO, COGNITIVO, DEL LENGUAJE y PSICOSOCIAL	235
10.4. FUENTES INFORMATIVAS (REFERENTES)	238
10.5. PRODUCCION DERIVADA DEL PROYECTO	259
10.5.1. PUBLICACION INTERNACIONAL	260
10.5.2. PRESENTACIONES INTERNACIONALES	265
10.5.3. PRESENTACIONES NACIONALES	266
10.5.4. OTRAS PRESENTACIONES	267
11. AGRADECIMIENTOS	269

ESTIMADO LECTOR SINODAL:

En atención a su calidad y tiempo, me permito *sugerir* una guía rápida para el contenido sustantivo de la información aquí contenida: son n=42 páginas (y más bien cuadros y gráficas) lo más relevante y sucinto del reporte. Detalles de las mutaciones reportadas en páginas 141 a 163 y 189 a 194; el resto de información es para ampliar y detallar aspectos más clínicos, demográficos, etc. y sobre el entorno del paciente.

APARTADO	PAG.	REFERENTE	TEMA
RESUMEN Y DOCUMENTACION	3	RESUMEN	Resumen
	7	Protocolo	Autorización
	8	Comisión de Investigación	Autorización
	9	Comisión de Etica	Autorización
INTRODUCCION	16	Gráfica 2.1.1.	Mapa de sordera 1889
	25	Gráfica 2.2.1.	Uniones intercelulares
	26	Gráfica 2.2.2.	Conexiones
	27	Gráfica 2.2.4. a, c, d	Canal de Calcio
	28	Gráfica 2.2.3.	Conexinas
	30	Gráfica 2.3.1.	Secuencia gen <i>GJB2</i>
	31	Gráfica 2.3.2.	Electroferograma <i>GJB2</i>
	34	Cuadro 2.2.2.	Mutaciones en <i>GJB2</i>
	36	Texto	Este estudio genético
OBJETIVO	42	OBJETIVO	Objetivos
METODOLOGIA	46	Cuadro 5.1.1.	Sordera en los estados
	47	Texto	Criterios de selección
	47	Cuadro 5.1.2. y texto	Muestra
	50	Gráfica 5.1.1.	Audiometría de referencia
	55	Texto	Claves por colores
	60	Gráfica 5.1.5.	Secuenciación
	63	Texto	Consentimiento informado
RESULTADOS	70	Gráfica 6.1.3.	Discapacidad Auditiva
	71	Gráfica 6.1.4.	Discapacidad del Lenguaje
	73	Gráfica 6.1.5.	Discapacidad(es)
	80	Gráfica 6.2.1.	Consentimiento informado
	86-87	Cuadros 6.2.12. a 14.	Caract. de Casos c/ marc. gen.
	89	Gráfica 6.2.4.	Procedencias Geográficas
	94	Gráfica 6.2.7.	Padecimientos
	101	Cuadro 6.3.2.	Acervo de casos
	103	Cuadro 6.3.3. y4.	Audiometrías anormales
	106	Cuadro 6.3.5.	Tipificación Genética
	108	Cuadro 6.3.8.	Audiometrías en sordos
	115	Cuadro 6.3.9.	Perfiles de controles
	118	Cuadro 6.3.12.	Audiometrías de controles
	129	Gráfica 6.4.2.	Conexinas 26 y 30
	140	Cuadro 6.5.9.	Las mutaciones
	(141-163)	(Todas las mutaciones)	Detalles de mutaciones
	174	Cuadro 6.5.21., Gráfica 6.5.34.	Dimutación 'San Carlos'
	181	Gráfica 6.5.38.	Gen silvestre
	182	Texto	Delección en <i>GJB6</i>
DISCUSION	186-187	Cuadro 7.1., Gráfica 7.1.	Mutaciones <i>GJB2</i> en la Rep. Mex.

CAP.	CONTENIDO de la TEMATICA	Pag.
1.	RESUMEN Y DOCUMENTACION	1
1.1.	RESUMEN	3
1.2.	DOCUMENTACION LIGADA AL PROYECTO	5
1.2.1.	INGRESO AL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS. Oficio No. PMDCMOS/OF208/2011, 27-VI-2011 (Documento No. 1).	6
1.2.2.	AUTORIZACION DEL PROYECTO. Oficio No. DI/03/012/089, 30-III-2012 (Documento No. 2).	7
1.2.3.	DICTAMEN H. COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN HGM SSA.Oficio No. CI/012/086, 17-IV-2012 (Documento No. 3).	8
1.2.4.	DICTAMEN H. COMISIÓN DE ETICA HGM SSA.Oficio No. CE/12/272, 18-IV-2012 (Documento No. 4).	9
1.2.5.	DENOMINACIÓN DE CANDIDATO A DOCTOR EN CIENCIAS.Acuerdo No. AA21-(CM/SCA/SO159/14), 12-VI-2014 (Documento No. 5).	10
1.2.6.	VOTOS APROBATORIOS PARA TESIS DE DOCTORADO	11
2.	INTRODUCCION	13
2.1.	DISCAPACIDAD AUDITIVA	15
2.1.1.	DISCAPACIDAD AUDITIVA EN LA REPUBLICA MEXICANA	16
2.1.1.1.	PROGRAMA 'TAMIZAJE AUDITIVO NEONATAL e INTERVENCION TEMPRANA'	17
2.1.1.2.	ESTUDIO DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA EN LA REPUBLICA	18
2.1.2.	CLASIFICACION DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA	18
2.1.3.	FACTORES DE RIESGO	20
2.1.4.	EL REGISTRO DE LA AUDICION	20
2.1.4.1.	LAS EMISIONES OTO-ACUSTICAS (EOA)	20
2.1.4.2.	LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (PEA)	21
2.1.4.3.	EL TRAZO AUDIOMETRICO	23
2.1.5.	SEMBLANZA DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA HEREDITARIA	24
2.1.5.1.	ALTERACIONES ANATOMICAS SEGÚN PATRONES DE HERENCIA	25
2.2.	ASPECTOS CITO-MOLECULARES	25
2.2.1.	INTERACCIONES CELULARES MEDIANTE CONEXINAS	25
2.2.2.	INTERACCIONES FISIOLÓGICAS EN EL OIDO INTERNO	29
2.3.	LOS GENES <i>GJB2</i> y <i>GJB6</i>	30
2.3.1.	EL GEN <i>GJB2</i>	30
2.3.2.	EL GEN <i>GJB6</i>	34
2.4.	ESTE ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO	36
3.	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION	37
3.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA INVESTIGADO	39
3.2.	JUSTIFICACION DEL PROYECTO	40
4.	OBJETIVO	41
5.	METODOLOGIA	43
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.1.1.	UNIVERSO DE TRABAJO: "LA GEOGRAFIA DE LA SORDERA"	45
5.2.	CRITERIOS DE SELECCION	47
5.2.1.	CRITERIOS DE INCLUSION	47
5.2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSION	47
5.2.3.	CRITERIOS DE ELIMINACION	47
5.3.	LA MUESTRA	47
5.3.1.	SELECCIÓN	47
5.3.1.1.	CUANTOS	47
5.3.1.2.	CUALES	47
5.3.1.3.	DE DONDE	48

CAP.	CONTENIDO de la TEMATICA	Pag.
5.	METODOLOGIA (continuación)	43
5.4.	PROCEDIMIENTOS	49
5.4.1.	PROCEDIMIENTOS CLINICOS	49
5.4.2.	PROCEDIMIENTOS PARA-CLINICOS	49
5.4.2.1.	EL TRAZO AUDIOMETRICO	50
5.4.2.2.	TOMOGRAFIA DEL OIDO INTERNO	51
5.4.2.3.	LOS APELLIDOS COMO INSTRUMENTO EN GENETICA POBLACIONAL	52
5.4.2.4.	CLASIFICACION DE CO-MORBILIDAD DE LAS GENEALOGIAS	53
5.4.2.5.	METODOLOGIA PARA ANALISIS DE ANTICUERPOS α -TORCH	53
5.4.2.6.	COMPARATIVA DE SECUENCIAS SILVESTRES <i>GJ2</i> y <i>GJB6</i>	55
5.4.3.	TECNICAS DE LABORATORIO CLINICO	56
5.4.3.1.	SEROTIPIFICACION DE MARCADORES GENETICOS	56
5.4.3.2.	CUANTIFICACION Y ANALISIS DE ANTICUERPOS <i>Anti-TORCH</i>	56
5.4.4.	TECNICAS MOLECULARES	57
5.4.4.1.	EXTRACCION DE ADN	57
5.4.4.2.	OLIGONUCLEOTIDOS	57
5.4.4.3.	REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)	58
5.4.4.4.	ELECTROFORESIS DEL ADN, SECUENCIACION Y GENOTIPIFICACION	58
5.4.5.	PRUEBAS ESTADISTICAS	61
5.4.5.1.	CUENTA GENICA	61
5.4.5.2.	MEZCLA GENICA	61
5.4.5.3.	CAMBIOS PROPORCIONALES	61
5.4.5.4.	ASOCIACION ENTRE VARIABLES Y FACTORES DE RIESGO	61
5.4.5.5.	COMPARACION ENTRE PROPORCIONES	62
5.4.5.6.	COMPARACION ENTRE MEDIAS	62
5.4.5.7.	PRUEBA DE CONCORDANCIA	62
5.4.5.8.	AJUSTE DE BONFERRONI	62
5.4.6.	ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	63
5.5.	RECURSOS	64
5.5.1.	HUMANOS	64
5.5.2.	MATERIALES e INFRAESTRUCTURA	64
5.5.3.	FINANCIEROS	64
6.	RESULTADOS	65
6.1.	LAS ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS	67
6.1.1.	LA DISCAPACIDAD AUDITIVA, CENSOS Y GEOGRAFIA	68
6.1.1.1.	LA GEOGRAFIA DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA 1900-2010	69
6.1.1.2.	LA GEOGRAFIA DE LA DISCAPACIDAD DEL LENGUAJE 1921-2010	71
6.1.2.	DISCAPACIDADES AUDITIVA, del LENGUAJE, Y GENERAL	72
6.1.3.	URBANIZACION/ MARGINACION EN LAS ENTIDADES	74
6.1.4.	PERFILES DE LAS ENTIDADES SEGÚN SUS FAMILIAS	77
6.2.	LAS FAMILIAS ESTUDIADAS	79
6.2.1.	ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	79
6.2.2.	PERFILES DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS	79
6.2.2.1.	MODELOS DE ESTUDIO/ DESCRIPCION DE LAS FAMILIAS	79
6.2.2.2.	NIVELES DE RE-EMPLAZO POBLACIONAL	81
6.2.2.3.	CONSANGUINIDAD, ENDOGAMIA Y PERDIDAS REPRODUCTIVAS	82
6.2.2.4.	GEMELARIDAD	83
6.2.2.5.	POLIGAMIA	83
6.2.2.6.	DISFUNCION FAMILIAR	84
6.2.2.7.	PATRONES DE HERENCIA	85
6.2.2.8.	MARCADORES GENETICOS Y EQUILIBRIO POBLACIONAL	85
6.2.3.	ESTUDIO POBLACIONAL SEGUN APELLIDOS DE FAMILIAS	87
6.2.3.1.	PROCEDENCIAS GEOGRAFICAS SEGÚN GENEALOGIAS	88
6.2.3.2.	PROCEDENCIAS ANCESTRALES DE LOS APELLIDOS	90
6.2.4.	CO – MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS <i>PROPOSITI</i>	93
6.2.4.1.	PERFILES DE PADECIMIENTOS FAMILIARES	93
6.2.4.2.	PERFILES DE DISTRIBUCION DE PADECIMIENTOS FAMILIARES	94
6.2.5.	INMUNO – RESPUESTA a AGENTES Grupo TORCH	96
6.2.5.1.	RESULTADOS GENERALES DEL GRUPO TORCH	96
6.2.5.2.	RESULTADOS POR TIPO DE AGENTE TORCH	97

CAP.	CONTENIDO de la TEMATICA	Pag.
6.	RESULTADOS (continuación)	65
6.3.	LAS PERSONAS ESTUDIADAS	101
6.3.1.	<i>PROPOSITO</i>	101
6.3.1.1.	PERFILES FAMILIARES Y DEMOGRAFICOS	101
6.3.1.2.	VALORACION AUDIOMETRICA Y PERFILES DE LOS CASOS	102
6.3.1.3.	LA HIPOACUSIA POR ENTIDAD FEDERATIVA ESTUDIADA	104
6.3.1.4.	GENOTIPOS Y GENOTIPIFICACION	106
6.3.1.5.	HIPOACUSIA, MUTACIONES Y PATRONES CLINICOS DE HERENCIA	108
6.3.2.	<i>CONTROLES</i>	115
6.3.2.1.	PERFILES DEMOGRAFICOS	115
6.3.2.2.	AUDIOMETRIAS DE MUSICOS <i>CONTROLES</i>	116
6.3.2.3.	PREVENCION DE LA PERDIDA AUDITIVA EN <i>CONTROLES</i>	122
6.3.2.4.	GENOTIPOS Y AUDIOMETRIAS EN <i>CONTROLES</i> HOMOCIGOTOS	124
6.4.	LAS PROTEINAS CONEXINAS 26 y 30 INVOLUCRADAS	125
6.4.1.	SEMEJANZAS	125
6.4.2.	DIFERENCIAS	130
6.4.3.	LOS TIPOS DE AMINOACIDOS PRESENTES	132
6.5.	LOS GENES <i>GJB2</i> y <i>GJB6</i> ESTUDIADOS	137
6.5.1.	SECUENCIAS PRE-, EXONICAS y -POST de <i>GJB2</i> y <i>GJB6</i>	137
6.5.2.	MUTACIONES EN LA SECUENCIA EXONICA de <i>GJB2</i>	139
6.5.3.	MUTACIONES ENCONTRADAS EN ESTE ESTUDIO	140
6.5.3.1.	MUTACIONES ENCONTRADAS EN EL GEN <i>GJB2</i>	140
6.5.3.1.1.	PRIMERA REGION INTRACELULAR (IC1)	141
6.5.3.1.2.	PRIMERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM1)	146
6.5.3.1.3.	PRIMERA REGION EXTRACELULAR (EC1)	156
6.5.3.1.4.	SEGUNDA REGION TRANSMEMBRANAL (TM2)	161
6.5.3.1.5.	SEGUNDA REGION INTRACELULAR (IC2)	164
6.5.3.1.6.	TERCERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM3)	165
6.5.3.1.7.	SEGUNDA REGION EXTRACELULAR (EC2)	167
6.5.3.1.8.	CUARTA REGION TRANSMEMBRANAL (TM4)	168
6.5.3.1.9.	TERCERA REGION INTRACELULAR (IC3)	169
6.5.3.1.10.	DIMUTACION Transición/Transversión [p.F311 + p.V84M] 'San Carlos'	170
6.5.3.1.11.	GEN(ES) SIN MUTACION, SILVESTRE(S) o 'Wild type'	181
6.5.3.2.	MUTACION ENCONTRADA EN EL GEN <i>GJB6</i>	182
6.5.3.2.1.	MUTACION POR DELECCION c.del <i>GJB6-D1351830</i>	182
7.	DISCUSION	183
7.1.	SESGOS	185
7.2.	COMPARATIVAS CON ESTUDIOS 'PARES'	185
7.3.	LAS MUTACIONES PUNTUALES DE ESTE ESTUDIO	189
7.4.	ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS	199
8.	CONCLUSIONES	203
8.1.	PROYECTO DE INVESTIGACION	205
8.2.	EL DIAGNOSTICO COMO ACTO MEDICO	205
8.3.	MUTACIONES y DISCAPACIDAD AUDITIVA	207
8.4.	OTROS ASPECTOS RELEVANTES	210
8.5.	CONCLUSION GENERAL	212
9.	BIBLIOGRAFIA	213
	BIBLIOGRAFIA GENERAL	214

CAP.	CONTENIDO de la TEMATICA	Pag.
10.	ANEXOS	227
10.1.	GLOSARIO (TERMINOS y DEFINICIONES OPERACIONALES)	229
10.2.	FISIOLOGIA DE LA AUDICION	231
10.3.	LA AUDICION Y LOS DESARROLLOS FISICO, COGNITIVO, DEL LENGUAJE Y PSICO-SOCIAL	235
10.4.	FUENTES INFORMATIVAS (REFERENTES)	238
10.4.1.	DATOS CENSALES SOBRE DISCAPACIDAD AUDITIVA	239
10.4.2.	LISTADO ALFABETICO DE APELLIDOS, ORIGENES Y PROCEDENCIAS	240
10.4.3.	CO-MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS <i>PROPOSITI</i>	247
10.4.4.	INMUNO-RESPUESTA A AGENTES DEL GRUPO <i>TORCH</i>	250
10.4.5.	MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE LOS <i>CASOS</i>	253
10.4.6.	MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE <i>CONTROLES</i>	256
10.4.7.	ESTADO HOMOCIGOTICO Y 'PERFECTA' AUDICION	258
10.5.	PRODUCCION DERIVADA DEL PROYECTO	259
10.5.1.	PUBLICACION INTERNACIONAL [IJPORL 78 (2014): 1057-1060]	260
10.5.2.	PRESENTACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES	265
10.5.3.	PRESENTACIONES EN CONGRESOS NACIONALES	266
10.5.4.	OTRAS PRESENTACIONES	267
11.	AGRADECIMIENTOS	269
11.1.	AL ESTADO DE MICHOACAN	271
11.2.	AL ESTADO DE SONORA	272
11.3.	AL ESTADO DE DURANGO	273
11.4.	AL ESTADO DE COAHUILA	274
11.5.	AL ESTADO DE TAMAULIPAS	275
11.6.	AL HOSPITAL GENERAL, CONADIS y UNAM	276
11.7.	A MIS COMITES, PROFESORES Y COMPAÑEROS	277
11.8.	AL POSIBLE LECTOR, FAMILIA y PETICION	278

1.

**RESUMEN Y
DOCUMENTACION**

Sub - INDICE de

		Pag.
1.	RESUMEN Y DOCUMENTACION	1
1.1.	RESUMEN	3
1.2.	DOCUMENTACION LIGADA AL PROTOCOLO	5
1.2.1.	INGRESO a DOCTORADO en CS. MEDICAS. Of. PMDCMOS/OF208/2011, 27-VI-2011	6
1.2.2.	AUTORIZACION DEL PROYECTO. Oficio No. DI/03/012/089, 30-III-2012	7
1.2.3.	DICTAMEN H. Comisión de INVESTIGACIÓN HGM SSA. Oficio CI/012/086, 17-IV-2012	8
1.2.4.	DICTAMEN H. COMISIÓN DE ETICA HGM SSA. Oficio No. CE/12/272, 18-IV-2012	9
1.2.5.	DENOMINACIÓN DE CANDIDATO A DOCTOR EN CIENCIAS. Acuerdo No. AA21-(CM/SCA/SO159/14), 12-VI-2014	10
1.2.6.	VOTOS APROBATORIOS PARA TESIS DE DOCTORADO	11

1.1. RESUMEN DEL

“ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO EN SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA EN DISTINTAS REGIONES”

Escrutinio comparativo analítico-descriptivo, transversal y prolectivo, con riesgo mínimo, en N=95 familias mestizas originarias y residentes de diferentes entidades federativas con al menos un caso de sordera neurosensorial no sindrómica (SNSNS), que suele presentar patrón de herencia recesiva y deberse hasta en 85% a mutaciones en los genes GJB2 o GJB6 (13q11-q12) codificantes para las proteínas cocleares *conexina 26* o *30* para la audición. El objetivo fue *detectar las alteraciones génicas más frecuentes en poblaciones de distintas regiones geográficas del país*. Por análisis de los censos de población 1900-2010 se identificaron estratos de entidades federativas afectadas por sordera persistente y se calcularon de 12 a 15 familias c/u (Michoacán, Sonora, Durango, Coahuila y Tamaulipas). Se estudiaron n=95 casos/ familias confirmados por audiometría; se realizaron genealogía, tipificación sanguínea y molecular por secuenciación (excepto Sonora, sustituida con pacientes del Hospital General de México ‘Dr. Eduardo Liceaga’ SSA) y n=100 músicos de conservatorio como controles, en el lapso 2011-2014.

Las entidades federativas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg excepto Tamaulipas; el mestizaje europeo oscila entre 15% (Coahuila) a 40% (Sonora) y el africano entre 9% (Tamaulipas) y 16% (Sonora); se encontró 5% de consanguinidad en las familias (no en Sonora ni Coahuila) y poligamia del 32% (principalmente en Sonora y Tamaulipas). El 73% de los apellidos ancestrales (del N de España) son alopátricos. En co-morbilidad familiar predomina la diabetes mellitus, cardioangiopatía y cáncer como a nivel nacional; y problemas neurológicos (no psiquiátricos), autoinmunes y metabólicos; hipo-respuesta a agentes TORCH en casos índice.

Más de la mitad de los casos son esporádicos, poco más de un cuarto y décima parte (26% y 11%) con patrón clínico de herencia recesiva o dominante; el 81% presentó alguna de las N=12 mutaciones detectadas en GJB2 y ninguna en GJB6. Por frecuencia general (con variaciones por entidad federativa), están: **c.35delG, p.frameshift** (0.22), presente en todas las entidades federativas estudiadas; **c.250G>A, p.V84M** (0.18); **c.91T>A, p.F31I** (0.05), asociada siempre a la anterior; **c.79G>A, p.V27I** (0.13); **c.57C>A, p.S19R** (0.01); **c.35G>A, p.G12D** (0.01), dominante; **c.94C>A, p.R32S** (0.005), dominante; **c.101T>C, p.M34T** (0.005) **c.132G>A, p.W44*** (0.005) con codón de paro; **c.139G>T, p.E47*** (0.005) también con codón de paro; y **c.188C>T, p.V63A** (0.005). Para GJB2 la frecuencia del alelo silvestre (*wild type*) fue de 0.51 y para GJB6 de 1.00 pues ningún paciente tuvo mutaciones. En n= 10/95 familias secuenciadas, sin parentesco entre sí, de Tamaulipas (n=9) y de Durango (n=1), se encontró la *dimutación* [**p.F31I + p.V84M**]; con **p.V27I** dos de ellas y en otra con **p.V84M**. Solo dos mutaciones (**c.35delG** y **c.79>GA**) se encontraron todas las entidades federativas; las otras en tres, dos o una, solas o en combinatoria. Algunas de estas mutaciones son nuevas; con lo informado por otros estudios, son N=24 mutaciones las reconocibles en nuestro país de N=159 reportadas (algo más de una de cada siete). Las audiometrías muestran patrón descendente con pérdida promedio de 93.75±17.328%, C.V.=18% (*anacusia*); en controles, el ‘trauma acústico’.

1.2. DOCUMENTACION LIGADA AL PROTOCOLO

El INGRESO AL PROGRAMA de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud con este proyecto, se hizo mediante Oficio No. PMDCMOS/OF208/2011 de fecha 27 de junio de 2011 (Documento No. 1).

La AUTORIZACIÓN DEL PROYECTO y formato, fue dado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de la Secretaría de Salud mediante Oficio No. DI/03/012/089 de fecha 30 de marzo de 2012 de acuerdo a los dictámenes de HH. Comisiones de Investigación y Etica, y la inclusión del doctorando mediante Oficios Nos. CI/012/086 y CE/12/272 de fechas 17 y 18 de abril de 2012 como parte del grupo de investigadores clínicos (Documentos Nos. 2, 3 y 4)

El COMITE TUTORAL estuvo integrado por el Tutor Principal, Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias, del Servicio de Genética del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' de la SSA; y por la Dra. Gloria Eugenia Queipo García, del mismo Servicio y Hospital; y el Dr. Fabio Salamanca Gómez, del Centro Médico Nacional 'Siglo XXI' del IMSS, a quienes agradezco desde siempre, su orientación, asesoría y apoyo.

El COMITE DE CANDIDATURA AL GRADO DE DOCTOR estuvo integrado por el Presidente, Dr. Fabio Salamanca Gómez, del Centro Médico Nacional 'Siglo XXI' del IMSS; por la Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro, del mismo Centro Médico Nacional 'Siglo XXI' del IMSS; por el Dr. Juan José Calva Mercado, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición 'Salvador Zubirán'; por la Dra. Lorena Sofía Orozco Orozco, del Instituto Nacional de Medicina Genómica de la Secretaría de Salud; y por el Dr. Gilberto Vargas Alarcón, del Instituto Nacional de Cardiología 'Dr. Ignacio Chávez' todos de la Secretaría de Salud. Mi reconocimiento por su tiempo, paciencia, atención y apoyo. La DENOMINACIÓN DE CANDIDATO A DOCTOR EN CIENCIAS se hizo por Acuerdo del Comité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud del Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México, No. AA21-(CM/SCA/SO159/14) de fecha 12 de junio de 2014 (Documento No. 5)

La ACEPTACION DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL se hizo por Acuerdo del Comité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud del Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México, de fecha 18 de junio 2015.

El COMITÉ DEL EXAMEN DE GRADO DE DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS estuvo integrado por el Presidente, Dra. Alessandra Carnevale Cantoni, del Instituto Nacional de Medicina Genómica; por el Secretario Dr. Juan José Calva Mercado, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición 'Salvador Zubirán'; por los Vocales Dra. Margarita Valdés Flores, del Instituto Nacional de Rehabilitación; Dr. Juan Carlos Zenteno Ruíz, del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" IAP; y por el Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias, del Servicio de Genética del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' de la Secretaría de Salud y Tutor Principal.

1.2.1. Documento No. 1

ACEPTACION AL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS UNAM



PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD



PMDCMOS/OF208/2011

C. LOEZA BECERRA FRANCISCO

PRESENTE

Se hace constar que Usted ha sido aceptado para ingresar al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud en:

Doctorado en Ciencias

Campo del Conocimiento de las

Ciencias Médicas

Campo de Estudios Principal

Genética Médica

Con el protocolo de investigación titulado:

"Estudio genético comparativo en sordera neurosensorial no-sindrómica en distintas regiones"

Fungiendo como Tutor Principal el:

Dr. Sergio Cuevas Covarrubias

La duración del Programa será del 16 de agosto de 2011 al 31 de agosto de 2015.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, 27 de junio de 2011.

DRA. ELBA ROSA LEYVA HUERTA

Coordinadora

Edificio de Posgrado P.B., Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510 México D.F., Teléfonos: 5623-0178 y 0179
elbaleyva@jmvvertiz.posgrado.unam.mx docelbaleyva@hotmail.com
www.jmvvertiz.posgrado.unam.mx

1.2.2. Documento No. 2

APROBACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION HGM-SSA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO



Vivir Mejor



DI/03/012/089

México, D. F., a 30 de marzo de 2012

DRA. MARIA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

Servicio de Genética
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado "ANÁLISIS DE LOS GENES *GJB2* Y *GJB6* EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA EN POBLACION MEXICANA", con clave de registro DI/12/311/04/015, así como el consentimiento informado, fueron presentados a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron su **A P R O B A C I O N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto, dependerán de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente
Director de Investigación

DR. JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA

Nota: Este proyecto será apoyado con presupuesto federal.

c.c.p.- Lic. Félix M. Morales Sánchez

JCLA/YRT/cvc[®]

DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T +52 (55) 5004 3842
Cen +52 (55) 2789 2000
Ext 1164

1.2.3. Documento No. 3

APROBACION DE LA COMISION DE INVESTIGACION HGM-SSA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO



CI/012/086

México, D. F., a 17 de abril de 2012

DRA. MARIA DEL REFUGIO RIVERA VEGA
Servicio de Genética
Presente.

Estimada Dra. Rivera:

Con relación a la enmienda enviada de fecha 13 de abril del presente, referente al protocolo titulado "ANÁLISIS DE LOS GENES *GJB2* y *GJB6* EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA EN POBLACIÓN MEXICANA", hacemos de su conocimiento que ha sido revisada y aprobada la inclusión del M. en C. Francisco Loeza Becerra en el grupo de investigadores y que el protocolo descrito sirva como su tesis de doctorado, siendo su tutor el Dr. Sergio A. Cuevas Covarrubias.

Sin más por el momento quedo de Usted.

Atentamente,
El Presidente de la Comisión de Investigación

DR. LUIS MOLINA FERNANDEZ DE LARA

LMFL/GVS/cvc.

1.2.4. Documento No. 4

APROBACION DE LA COMISION DE ETICA HGM-SSA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO



Of. No. CE/12/272

México, D. F., a 18 de abril de 2012

DRA. MARIA DEL REFUGIO RIVERA VEGA
Servicio de Genética
Presente.

Estimada Dra. Rivera:

Con relación a la enmienda enviada de fecha 13 de abril del presente, referente al protocolo titulado "ANÁLISIS DE LOS GENES *GJB2* y *GJB6* EN PACIENTES CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA EN POBLACIÓN MEXICANA", hacemos de su conocimiento que ha sido revisada y aprobada la inclusión del M. en C. Francisco Loeza Becerra en el grupo de investigadores y que el protocolo descrito sirva como su tesis de doctorado, siendo su tutor el Dr. Sergio A. Cuevas Covarrubias.

Sin más por el momento, quedo de Usted.

Atentamente,

DR. CARLOS IBARRA PÉREZ
Presidente de la Comisión de Ética

CIP/cvc*

1.2.5. Documento No. 5

DENOMINACION DE CANDIDATO A DOCTOR EN CIENCIAS



PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD



C. Francisco Loeza Becerra
Alumno
Doctorado en Ciencias

El Comité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, a través del Subcomité Académico del campo del conocimiento de las Ciencias Médicas, en su 159ª reunión ordinaria realizada el día 12 de junio del 2014, según acuerdo AA21-(CM/SCA/SO159/14) y de conformidad en los artículos 21, 22 y 23 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UNAM y el apartado 5.2.6.5 del Plan de Estudios del Programa, analizó y aceptó el Dictamen Positivo emitido el pasado 26 de mayo del 2014, por el Comité de Candidatura al Grado de Doctor constituido por los doctores:

FABIO ABDIEL SALAMÁNCA GÓMEZ
JUAN JOSÉ CALVA MERCADO
MARÍA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO
LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO
GILBERTO VARGAS ALARCÓN

En consecuencia, por acuerdo del Comité Académico se le otorga a usted la denominación de

CANDIDATO A DOCTOR EN CIENCIAS

Aprovecho la oportunidad para exhortarlo a mantener su desempeño con el mismo nivel de excelencia para de acuerdo a lo previsto por el Comité Tutorial y dentro de los plazos que establece el plan de estudios del programa, obtenga usted el grado doctoral.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, D. F. a 19 de junio de 2014.

Coordinadora

DRA. ELBA ROSA LEYVA HUERTA

Original 1: Alumno
Original 2: DGAE
Copia 1: Tutor Académico
Copia 2: Expediente de la Coordinación con sello de DGAE
Cuenta No.: 93813246

ERLH/MATP/yz

Unidad de Posgrado, Edificio "A" Primer Piso, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C.P. 04510, México, D.F., Tel.: 5623-7009
elbaleyva@jmvvertiz.posgrado.unam.mx docelbaleyva@hotmail.com
www.jmvvertiz.posgrado.unam.mx

VOTOS APROBATORIOS SOBRE LA TESIS DE LOS SINODALES PRESIDENTA Y SECRETARIO

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Voto Aprobatorio

DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
UNAM
Presente

Informe a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Estudio científico comparativo en perros
de sensibilidad de conductancia en distintos
tejederos.

del (a) alumno (a) Francisca Leiza Becerra
número de expediente 5261224 número de cuenta 93815246
candidato (a) al grado de Doctor en Ciencias
considero procedente emitir una opinión Favorable en términos de
que la tesis reúne los requisitos suficientes para ser presentada y defendida en el examen
de grado correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria D. F., a 13 de Julio del 2015

Francisco
DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Voto Aprobatorio

DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
UNAM
Presente

Informe a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Estudio científico comparativo en perros
de sensibilidad de conductancia en distintos
tejederos.

del (a) alumno (a) Francisca Leiza Becerra
número de expediente 5261224 número de cuenta 93815246
candidato (a) al grado de Doctor en Ciencias
considero procedente emitir una opinión Favorable en términos de
que la tesis reúne los requisitos suficientes para ser presentada y defendida en el examen
de grado correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria D. F., a 13 de Julio del 2015

Juan José Cabeza Huicó
DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ

DE LOS SINODALES VOCALES Y VOCAL TUTOR

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Voto Aprobatorio

DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
UNAM
Presente

Informe a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Estudio científico comparativo en perros
de sensibilidad de conductancia en distintos
tejederos.

del (a) alumno (a) Francisca Leiza Becerra
número de expediente 5261224 número de cuenta 93815246
candidato (a) al grado de Doctor en Ciencias
considero procedente emitir una opinión Favorable en términos de
que la tesis reúne los requisitos suficientes para ser presentada y defendida en el examen
de grado correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria D. F., a 13 de Julio del 2015

Francisco
DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Voto Aprobatorio

DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
UNAM
Presente

Informe a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Estudio científico comparativo en perros
de sensibilidad de conductancia en distintos
tejederos.

del (a) alumno (a) Francisca Leiza Becerra
número de expediente 5261224 número de cuenta 93815246
candidato (a) al grado de Doctor en Ciencias
considero procedente emitir una opinión Favorable en términos de
que la tesis reúne los requisitos suficientes para ser presentada y defendida en el examen
de grado correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria D. F., a 13 de Julio del 2015

Francisco
DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Voto Aprobatorio

DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
UNAM
Presente

Informe a usted que después de haber revisado la tesis titulada:
Estudio científico comparativo en perros
de sensibilidad de conductancia en distintos
tejederos.

del (a) alumno (a) Francisca Leiza Becerra
número de expediente 5261224 número de cuenta 93815246
candidato (a) al grado de Doctor en Ciencias
considero procedente emitir una opinión Favorable en términos de
que la tesis reúne los requisitos suficientes para ser presentada y defendida en el examen
de grado correspondiente.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria D. F., a 13 de Julio del 2015

Francisco
DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ

2.

INTRODUCCION

Sub - INDICE de

		Pag.
2.	INTRODUCCION	13
2.1.	DISCAPACIDAD AUDITIVA	15
2.1.1.	DISCAPACIDAD AUDITIVA EN LA REPUBLICA MEXICANA	16
2.1.1.1.	PROGRAMA 'TAMIZAJE AUDITIVO e INTERVENCION TEMPRANA'	17
2.1.1.2.	ESTUDIO DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA EN LA REPUBLICA	18
2.1.2.	CLASIFICACION DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA	18
2.1.3.	FACTORES DE RIESGO	20
2.1.4.	EL REGISTRO DE LA AUDICION	20
2.1.4.1.	LAS EMISIONES OTO-ACUSTICAS (EOA)	20
2.1.4.2.	LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (PEA)	21
2.1.4.3.	EL TRAZO AUDIOMETRICO	23
2.1.5.	SEMBLANZA DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA HEREDITARIA	24
2.1.5.1.	ALTERACIONES ANATOMICAS SEGÚN PATRON DE HERENCIA	25
2.2.	ASPECTOS CITO-MOLECULARES	25
2.2.1.	INTERACCIONES CELULARES MEDIANTE CONEXINAS	25
2.2.2.	INTERACCIONES FISIOLÓGICAS EN EL OIDO INTERNO	29
2.3.	LOS GENES <i>GJB2</i> y <i>GJB6</i>	30
2.3.1.	EL GEN <i>GJB2</i>	30
2.3.2.	EL GEN <i>GJB6</i>	35
2.4.	ESTE ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO	36

2.1. DISCAPACIDAD AUDITIVA

Una discapacidad es “una deficiencia en el sujeto a consecuencias de la enfermedad que se manifiesta tanto en los órganos del cuerpo como en sus funciones incluidas las psicológicas, con una repercusión directa en su capacidad de realizar actividades en los términos considerados normales para cualquier sujeto de sus características” (OMS, 1980). Se estima que una de cada diez personas en la población general tiene algún tipo o grado de problema auditivo (Refs. Nos. 92 y 171); la sordera neurosensorial no sindrómica (SNSNS) en 1:500 recién nacidos; tiene gran impacto pues incide en la comunicación y el aprendizaje y por ello, su detección temprana ha sido recomendada por los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU y el *Joint Committee on Infant Hearing Screening* (Refs. No. 10, 172, 173, 177, 183). La sordera o hipoacusia es un problema silencioso, no llama la atención ni tiene alteraciones visibles u objetivas (como ceguera, alteraciones mentales, dismorfias o malformaciones, etc.) por lo que suele diagnosticarse tardíamente luego de reclusión y aislamiento.

2.1.1. DISCAPACIDAD AUDITIVA EN LA REPUBLICA MEXICANA

La República Mexicana ocupa el 11º lugar mundial en población: el XIII Censo 2010 da N=112,336,538 habitantes; cien años antes (1910) hubieron N=15,200,000 habitantes, un incremento proporcional de $Y=+639.5\%$ en la población general (PG). En ese mismo lapso de tiempo, la *población discapacitada* pasó de n=31,245 a n=5,739,270 (0.2% a 4.0% de la PG, $Y=+18,268.60\%$), y la población con sordera de n=7,774 a n=498,640 (0.05% a 0.44% de la PG), $Y= +6,314.20\%$ o si se quiere, del 24.88% de la población discapacitada, al 11.01%.

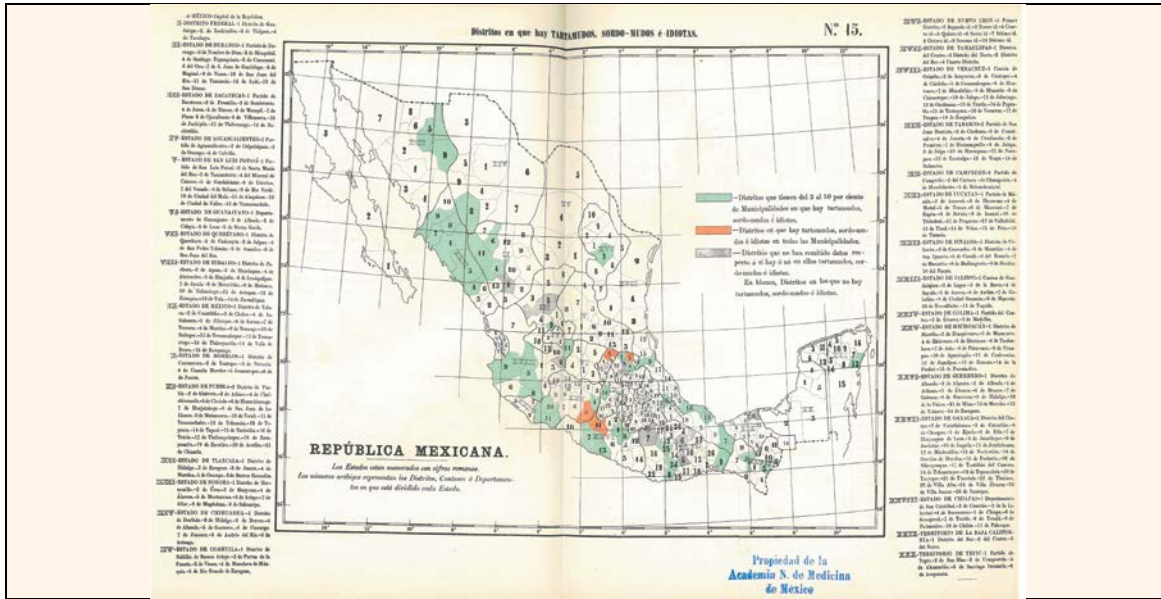
La distribución geográfica de la sordera en nuestro país tiene su primer registro en 1889 (antes del 1º Censo, 1895) en el Atlas ‘*Ensayo de Geografía Médica y Climatología*’, Mapa No. 15 del Dr. Domingo Orvañanos (Ref. No. 144), donde destacan SE de Michoacán/ N de Guerrero y NN de Querétaro e Hidalgo con municipalidades con 100% de sordos; con “*el 3 al 50% de municipalidades*” Sinaloa-Durango-Chihuahua, NE Sonora y centro de Nuevo León; y otras en centro y SE del país (Figura No. 2.1.1.) La discapacidad auditiva no se registró en el I Censo General de la República Mexicana.

A partir del II Censo de Población (1900) y hasta el VI (1940) se registraron varias discapacidades y entre ellas la auditiva; reaparecen tales registros hasta el XII Censo en 2000. Por supuesto, no se especifican tipos de sordera (conductiva, neurosensorial, mixta, congénita, etc.).

En comparativa de los dos últimos Censos de Población (2000 y 2010), aparece la sordera con *frecuencia mayor* a la esperada poblacionalmente en Coahuila, Durango, Zacatecas, San Luis Potosí, Hidalgo, Veracruz, Tlaxcala, el DF, Morelos, Oaxaca y Yucatán y aisladamente Colima y Michoacán; *proporcionalmente* en Sonora; y *menor* en Chihuahua, Nuevo León, Coahuila, Sinaloa, etc. (el resto de los estados) (Figuras Nos.2.1.2. y 2.1.3.); en 2010, el 51.1% de todos los discapacitados son mujeres y del total, 1.6% menores de 4 años. La discapacidad *desde el nacimiento* es el 16.3% y la *auditiva* el 12.1%; así, la *discapacidad auditiva desde el nacimiento* donde está la SNSNS, se esperaría menor al 2% ($16.3 \times 12.1: 1.97$) de los casos de discapacidad en nuestro país, o $n \approx 113,064$ casos ($5,739,270 \times 1.97$) (Refs. Nos. 44, 48 a 52, 173).

Figura No. 2.1.1.

“TARTAMUDOS, SORDOMUDOS e IDIOTAS EN LA REPUBLICA MEXICANA” (1889)



Tomada de: Orvañanos Domingo: “ENSAYO DE GEOGRAFIA MEDICA Y CLIMATOLOGIA –ATLAS– Mapa No. 15: Distritos en que hay Tartamudos, Sordo-mudos e Idiotas”, Ed. Sría. de Fomento, Gobierno de la República, 1889 (Ref. No. 144).

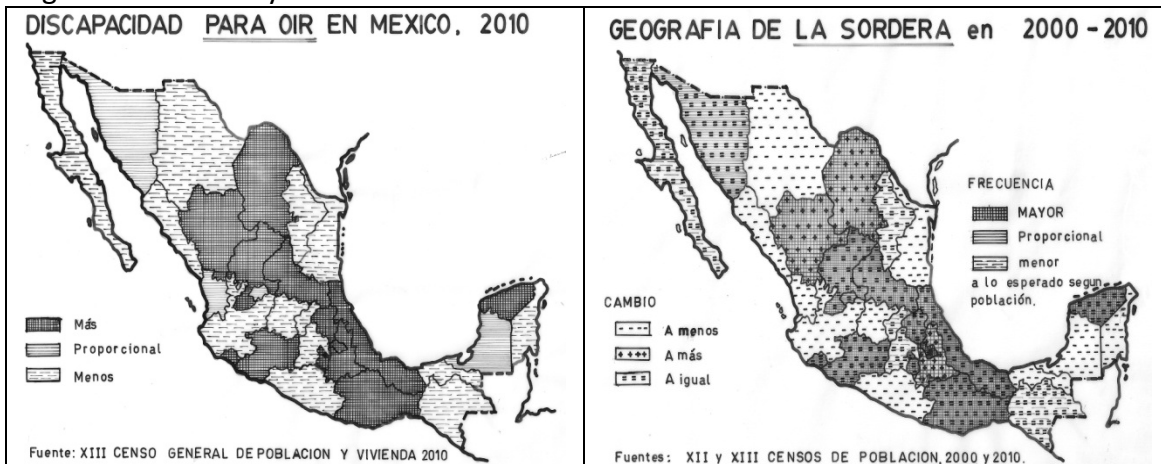
NORTE y OCCIDENTE				CENTRO				SURESTE			
ZONA	ESTADO	DISTRITO #	*	ZONA	ESTADO	DISTRITO #	*	ZONA	ESTADO	DISTRITO #	*
1.1.	SONORA	5.	MOCTEZUMA	6.1.	MICHOACAN	4.	ZITACUARO	8.1.	VERACRUZ	6.	HUATUSCO
		9.	SAHUARIPA		MICHOACAN	5.	HUETAMO			13.	TUXTLA
2.1.	SINALOA	1.	CULIACAN	6.2.	GUERRERO	1.	ABASOLO			16.	VERACRUZ
		4.	SAN IGNACIO			7.	GALFANA	9.1.	OAXACA	8.	JAMILTEPEC
		5.	COSALA			8.	GUERRERO			24.	VILLA ALVAREZ
		7.	MOCORITO			11.	MINA			25.	VILLA JUAREZ
		8.	BADIRAGUATO			13.	TABARES	10.1.	VERACRUZ	7.	MINATITLAN
		9.	SINALOA	6.3.	MEXICO	14.	VALLEDEBRAVO	10.2.	OAXACA	9.	JUCHITAN
2.2.	CHIHUAHUA	8.	ANDRESDEIRIO	7.1.	QUERETARO	3.	JALPAN	10.3.	CHIAPAS	3.	LIBERTAD
2.3.	DURANGO	4.	PAPASQUIARO	7.2.	HIDALGO	5.	HUEJUTLA			5.	CHIAPA
		6.	DEL ORO			7.	JACALA	11.1.	YUCATAN	12.	VALLADOLID
		11.	TAMAZULA			8.	METZTITLAN				
3.1.	NVO. LEON	3.	TERCER DTO.	7.3.	VERACRUZ	9.	CHICONTEPEC				
4.1.	JALISCO	5.	AMECA								
		8.	CD. GUZMAN								
		9.	MASCOTA								
4.2.	MICHOACAN	10.	APATZINGAN								
		11.	COALCOMAN								
5.1.	ZACATECAS	3.	VILLANUEVA								
5.2.	JALISCO	11.	TEQUILA								

ZONAS o NUCLEOS DE AFECTACION POR ‘SORDERA’ EN LA REPUBLICA MEXICANA EN 1889

MUNICIPALIDADES CON AFECTACION DEL 3 al 50% MUNICIPALIDADES CON AFECTACION DEL 100%

Elaboración propia, con los datos del Mapa No. 15 del (Atlas ‘Ensayo de Geografía Médica y Climatología’ del Dr. Domingo Orvañanos impreso por la Secretaría de Fomento en 1889. El territorio nacional mexicano tenía en 1889: 28 estados (Quintana Roo pertenecía a Yucatán) y 2 territorios (Tepic y Baja California dividido éste en Norte, Centro y Sur).

Figuras Nos. 2.1.2. y 2.1.3.




ELABORACION PROPIA, FLB.

2.1.1.1. 'TAMIZAJE AUDITIVO NEONATAL e INTERVENCIÓN TEMPRANA':

El concepto de INTERVENCIÓN TEMPRANA se refiere a un programa orientado al hogar y los padres para mejorar el crecimiento intelectual y la personalidad de los niños de familias rurales pobres (1969, por Ira Gordon en Florida EEUU). Después se ha aplicado a programas de tamizaje para niños con discapacidades y las diversas clases de apoyo para ellos y sus padres (Ref. No. 31). Implementado por el Gobierno Federal en el año 2007, este Programa TANIT (por sus siglas) tiene por Objetivo General "garantizar la atención integral de los neonatos con diagnóstico de hipoacusia y sordera, para disminuir la prevalencia de la discapacidad auditiva en población infantil y contribuir a su plena integración e inclusión social". Los Objetivos Específicos, "establecer el tamiz auditivo neonatal como un procedimiento rutinario y obligatorio en todas las instituciones del Sector Salud, para la detección oportuna de hipoacusia y sordera; asegurar el diagnóstico temprano de hipoacusia y sordera en la población infantil de cero a tres meses de edad; garantizar la dotación de prótesis auditivas a todos los niños y niñas con diagnóstico confirmado de hipoacusia; y garantizar la habilitación auditiva de niños y niñas diagnosticados con hipoacusia o sordera, mediante sesiones de terapia auditivo-verbal y/o del lenguaje". Entre sus Estrategias y Líneas de Acción, las 'estrategias' 9 y 10 fueron particularmente relevantes para este proyecto: **ESTRATEGIA 10**. Incentivar estudios de investigación de las causas genéticas de la hipoacusia y sordera en la población mexicana: 10.1 Promover la investigación genética sobre la sordera en los hospitales que cuenten con el servicio; 10.2 Fomentar el intercambio de información entre los hospitales participantes; y 10.3 Documentar y difundir los resultados de estos estudios. Muy ligada, la **ESTRATEGIA 9**. Impulsar el desarrollo de un sistema de información sobre discapacidad auditiva (Ref. No. 173)].

El tamizaje auditivo neonatal se inicia con el registro de las *Emisiones Oto-Acústicas* (EOA); si repetidamente se encuentran alteradas, se hacen los *Potenciales Evocados Auditivos* (PEA); si persisten anomalías y el paciente tiene 3 años de edad o más, debe realizarse el *Estudio Audiométrico*. El tratamiento último para la sordera es el uso de un Auxiliar Auditivo (muchos modelos y funcionamientos y suele ser la primera opción pues además no requiere procedimientos quirúrgicos) o el Sistema de Implante Coclear (SIC), opción para personas que padecen una pérdida auditiva neurosensorial de severa a profunda y cuando los audífonos son de beneficio escaso o nulo (con este sistema se evita la zona no funcional de la cóclea y se envían señales directamente al nervio auditivo). En el TANIT si el paciente es de 3 años o más, se hacen una o dos valoraciones antes de considerar al afectado como candidato al *implante coclear* (usualmente unilateral) y previa terapia del lenguaje por 6 meses (Ref. No. 173).

	Valoración (RN a 3 años): <ol style="list-style-type: none">1). Tamizaje auditivo ¿anormal?2). Tamizaje auditivo en 1 mes ¿anormal?3). Potenciales Evocados (confirmatorios)4). Tomografía simple de oído (TSO) para:<ol style="list-style-type: none">a). Auxiliar auditivo ob). Implante coclear.
	Valoración (≥ 3 años): <ol style="list-style-type: none">1). Audiometría ¿anormal?2). Audiometría en 1 mes (confirmatoria);3). Terapia de lenguaje por 3/12 y luego:<ol style="list-style-type: none">a). Auxiliar auditivo ob). Implante coclear.

FUENTE: Programa de Acción Específico 2007-2012 'Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana' SSA (Ref. No. 173).

Aunque hay diversas técnicas de (re)habilitación auditiva con gran eficacia y varios tratamientos (principalmente quirúrgicos), no siempre es factible el éxito por lo que la (re)habilitación debe tener otras vías, y una de ellas es el Lenguaje de Señas Mexicano, reconocido también como *idioma oficial* desde 2003 (www.inali.gob.mx) [se sabe que existen dos idiomas indígenas de señas, uno en Oaxaca y otro en Yucatán que traducen quizá una antigua problemática de sordera en población amerindia...] El 9 de junio de 2009 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Norma Técnica de Competencia Laboral NUIPD 001.01 “Prestación de servicios de interpretación de la Lengua de Señas Mexicana al español y viceversa” del Consejo Nacional para las Personas con Discapacidad (CONADIS) (Ref. No. 174).

2.1.1.2. ESTUDIO DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA EN LA REPUBLICA

En los años 2003 y 2005 se realizó la “Semana de la Salud Auditiva” en el Hospital General de México en las cuales se encontró una prevalencia del 13% de problemas auditivos en la población general (no muy diferente de lo estimado por la OMS: 10%) (Ref. No. 10), lo que motivó que se gestara con varios interesados, el Programa TANIT antes expuesto. En esta misma institución la Dra. Ma. del Refugio Rivera Vega del Servicio de Genética inició unalínea de investigación clínica sobre sordera por herencia ‘digénica’ que ha dado tres tesis de especialización en Genética Médica (Castro CDM, 2009; Totomoch SA y Martínez SM, 2012).

Durante el desarrollo de la investigación que se está reportando ahora mismo, fueron publicados tres estudios: uno del Instituto Nacional de Rehabilitación (Arenas Sordo et al, 2012; Ref. No. 6), otro del Hospital Infantil de México ‘Federico Gómez’ (Mendelberg-Fishbein et al, 2014) y uno más de la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Centro Mesoamericano de Estudios en Salud Pública y Desastres, de la Universidad Autónoma de Chiapas (Hernández Juárez AA et al, 2014; Ref. No. 88).

2.1.2. CLASIFICACION DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA:

Dada la heterogeneidad de la ‘sordera’ como problema de Salud Pública, han surgido varias clasificaciones: El Capítulo VIII de la *Lista Tabular de Inclusiones y Subcategorías de cuatro caracteres* de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas Relacionados con la Salud, 10ª Revisión (CIE-10) consigna en ‘*Otros Trastornos del Oído*’ la HIPOACUSIA CONDUCTIVA Y NEUROSENSORIAL H90 que incluye la sordera congénita; H90.3 es hipoacusia neurosensorial bilateral y H90.5 hipoacusia neurosensorial, sin otra especificación.

La sordera o hipoacusia puede clasificarse según sus tipos, causas o tiempos de presentación y grados en distintas categorías:

Los TIPOS de hipoacusia o sordera de acuerdo al sitio de la lesión son:

- SENSORIAL si involucran a estructuras del oído interno
- CONDUCTIVA si hay alteraciones orgánicas o funcionales en los sistemas de conducción del sonido en el oído externo y medio
- MIXTA si hay ambas participaciones, o
- RETROCOCLEAR y CENTRAL cuando hay daño en vías y centros de la audición

Las CAUSAS de hipoacusia o sordera de acuerdo al momento en que se genera son:

- PRENATAL de causa genética o no, como por grupo TORCH, intoxicaciones maternas, etc.
- PERINATAL secundariamente a traumatismos obstétricos, anoxia neonatal, hiperbilirrubinemia, prematurez, septicemia, etc., y
- POSTNATAL por infecciones, ototóxicos, procesos degenerativos o traumáticos, etc.

Los GRADOS de hipoacusia/ sordera van acordes a la pérdida en audición del sonido:

- SUPERFICIAL 'a' o 'b' : 20 a 40 decibeles de pérdida
- MEDIA 'a', 'b' y 'c': 40 a 70 decibeles de pérdida
- PROFUNDA 'a' o 'b' : 70 a 90 decibeles de pérdida
- ANACUSIA : ≥ 100 decibeles de pérdida

EL TIEMPO DE PRESENTACION del problema las ubica como

- CONGENITA: Si se presenta desde el nacimiento
- ADQUIRIDA: Cuando se presenta después del nacimiento; suele ser secundaria a otro problema

Los *tipos de sordera* más graves son los (NEURO)SENSORIALES por no ser objeto de terapéutica médica o quirúrgica y porque sus consecuencias se agravan si la pérdida es mayor y temprano el momento en que se presentó (adquisición previa o no del lenguaje, razón por la cual se les llama también como PRELINGUALES o POSLINGUALES según el caso); el daño en oído interno afecta recepción y expresión del lenguaje (por tanto no hablan los afectados).

Los problemas CONDUCTIVOS son por alteraciones en el oído externo (pabellón auricular, conducto auditivo externo y membrana timpánica) o en el oído medio (huesecillos, músculos intratimpánicos y trompa de Eustaquio) secundarias con mucha frecuencia en el pre-escolar y escolar, por otitis media aguda o crónica. El ruido ambiental en las aulas disminuye la audición e impide la apropiación de lectura y escritura con el consecuente daño en el aprovechamiento escolar; si la relación señal/ ruido (voz del profesor y ruido ambiental) es desfavorable y en vez de ser de +30db es de sólo +12db (llega a ser peor en salones de clase con mala acústica, grupos numerosos e indisciplinados y el sitio donde se sienta el alumno lejos del profesor y más, si éste tiene articulación lingüística deficiente).

En los problemas MIXTOS (conductivos + sensoriales) y RETROCOCLEARES hay lesiones o disfunciones en la vía auditiva (p.e. desincronización neural en la 'neuropatía auditiva').

La hipoacusia CONGÉNITA puede deberse al desarrollo defectuoso del aparato de transmisión del sonido (oídos externo y medio); a alteraciones de las estructuras neurosensoriales del oído interno, o de su función (como ocurre con la formación defectuosa de canales intercelulares para el calcio por alteración en las *conexinas 26* y *30*, productos de los genes *GJB2* y *GJB6*). Puede asociarse a otras anomalías cefálicas y cervicales formando parte de síndromes del primer arco branquial donde suelen afectarse el martillo y el yunque; la rubéola en el periodo crítico de desarrollo del oído interno (7ª y 8ª semanas de gestación), puede causar desarrollo defectuoso del órgano espiral. La fijación congénita del estribo produce sordera conductiva en un oído por lo demás normal (la ausencia de diferenciación del ligamento anular, anclado a la base del estribo en la ventana oval *-fenestra vestibuli-*, hace que éste se quede fijado al laberinto óseo) (Refs. Nos. 21 y 129). Si los menores de 3 años presentan problemas de audición, tendrán trastornos en el lenguaje oral y luego en el lenguaje escrito, tan graves cuan profunda sea la pérdida de la función auditiva (Cuadro No. 2.1.1.)

Cuadro No. 2.1.1.

RELACION ENTRE NIVELES DE PERDIDA DE AUDICION, DEL LENGUAJE Y APRENDIZAJE

AT db HL (0.5 a 3.0 kHz)	LENGUAJE	NIVELES AUDITIVOS	HABILIDADES PARA EL APRENDIZAJE
< 40 (DA superficial)	Casi normal	Casi normales ¿auxiliar auditivo?	Casi normales
40 a 50 (DA media 'a')	Retardo medio	Oye sonidos intensos con auxiliar auditivo	Normales con amplificación
50 a 70 (DA media 'b', 'c')	Retardo mayor	Sonidos de lenguaje intensos con auxiliar auditivo	Casi normales con amplificación + TAV
70 a 90 (DA profunda)	Retardo severo	Apenas oye sonidos de lenguaje con auxiliar auditivo	Disfunción con amplificación. Requiere TAV
>90 (ANACUSIA)	Sin desarrollo	No hay audición (implante coclear)	Necesidad de (re)habilitación

AT: Audiometric trace (Trazo audiométrico) HL: Hearing Line (Línea de audición o banda dinámica) TAV: Terapia Auditiva Vigilada
TOMADO DE: Pedro Berrueros Villalobos, 'Problemas de audición y lenguaje', Cuadro 12-2, p.110 (Ref. No. 10).

2.1.3. FACTORES DE RIESGO:

Se han consensado diez factores [Joint Committee on Infant Hearing—JCIH- integrado por las Academias Americanas de Audiología, Pediatría y Otorrinolaringología; y Asociación Americana de Audición y Lenguaje (EEUU)]. Se recomienda que en cualquier neonato con dos o más de ellos, se haga un estudio audiológico integral para descartar audiopatía (Ref. No. 10):

En 1973 se mencionaron cinco:

1. Historia familiar de sordera;
2. Hiperbilirrubinemia neonatal;
3. Infecciones congénitas y neonatales;
4. Anomalías craneofaciales; y
5. Peso \leq 1500 gramos al nacimiento

En 1982 se agregaron otros dos:

6. Meningitis bacteriana; y
7. Anoxia neonatal

En 1990 se añadieron otros tres:

8. Fármacos ototóxicos;
9. Ventilación mecánica prolongada; y
10. Presencia de síndromes con sordera per se.

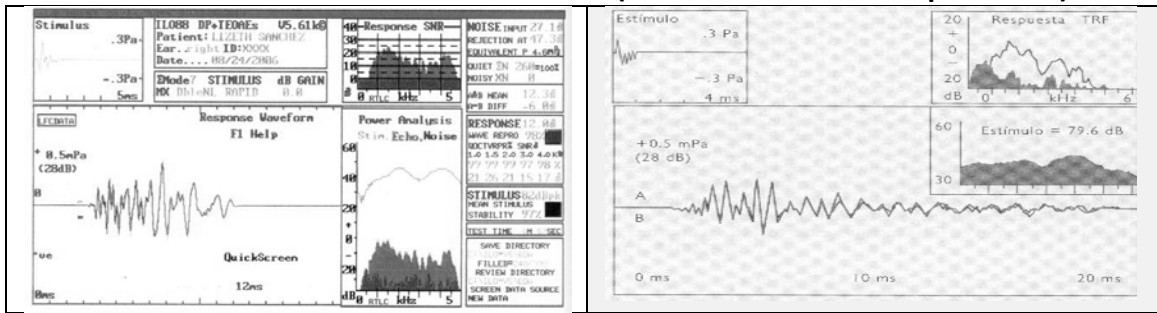
2.1.4. EL REGISTRO DE LA AUDICION

2.1.4.1. EMISIONES OTOACUSTICAS (EOA)

Método diagnóstico (1978, Kemp) no invasivo y objetivo para valorar la función coclear; de elección (desde las 30 semanas de gestación) para discapacitados, prematuros y simuladores. Discrimina entre hipoacusia neurosensorial de pérdida neural o retrococlear. Si hay daño estructural o funcional de las células ciliadas externas, las emisiones no pueden ser evocadas por un estímulo acústico (estas células son particularmente sensibles a daño por padecimientos virales, bacterianos, alteraciones genéticas u ototóxicos químicos, etc.) (Ref. No. 115). Son sonidos de baja intensidad con trazo continuo y bandas de anchura de 1 Hz con amplitudes estables con intervalos entre 3 y 20 dB (promedio de 8.5dB), recogidos mediante micro-micrófono en conducto auditivo externo que se producen espontáneamente como señales de tono de banda estrecha, o durante y tras estimulación acústica en oídos sanos (inaudibles al propio sujeto); son preamplificados y filtrados para eliminar otros sonidos fisiológicos (como los de la respiración, deglución/ succión) con bandas por debajo de 300 a 500 Hz (los neonatos a término tienen respuestas de amplitud \geq 10dB respecto a los adultos y una media de 37db de más ruido 'residual'); la señal se envía a un analizador de frecuencias y tras varias muestras se obtiene un promedio. Son más frecuentes en oído derecho (O.D.) y menor en sujetos de piel blanca y en mayores de 60 años (aunque haya audiometría normal); estables temporalmente (diferencias de una hora no cambian más de 10 Hz si bien, parecen tener ritmo circadiano y mensual que puede llegar hasta 27-36 Hz en períodos de ocho semanas) y con frecuencias de 1,000 a 2,000 Hz (hasta 7,000 Hz). En mujeres puede haber varias EOA en un solo oído (diferencias de 50 a 100 Hz) y prevalencia algo mayor al 72% promedio (Ref. No. 185). Normalmente las EOA son de dos tipos: *espontáneas* y *provocadas*; éstas, pueden ser transitorias, o productos de distorsión. Las *espontáneas* sugieren sensibilidad normal (no se registran EOA en oídos con pérdidas mayores de 25 a 30 decibeles). Las *provocadas* o transitorias (EOAPT) se analizan en términos de latencia, amplitud y respuesta umbral; se originan dentro de la cóclea por mayor movimiento no lineal de las células pilosas externas y aparecen luego de un sonido tipo chasquido (varios componentes \approx 20 milisegundos después): al aumentar 20-30dB crece la amplitud hasta los 60-70dB. Las que son producto de distorsión (EOAPD) se han utilizado para estudiar el 'trauma acústico', presbiacusia, ototóxicos y neonatos; también están presentes en oídos con umbrales de audición por debajo de los 25dB, su amplitud media es de 12.9 ± 5.4 dB (con pasos de 1.2kHz). La ausencia de un pico reproducible \geq 3 dB sobre el nivel de ruido de fondo y reproducibilidad $<$ 50% indica audición en 30dB o menos; también es anormal la reducción en la amplitud del EOAPD-grama o una 'curva no-gaussiana' (Ref. No. 148) (Gráfica No. 2.1.4.)

Gráfica No. 2.1.4.

EMISIONES OTOCUSTICAS NORMALES (Oídos derecho OD e izquierdo OI)



EOA-OD normal (Ref. No. 6, Fig. 12.7, p.120)

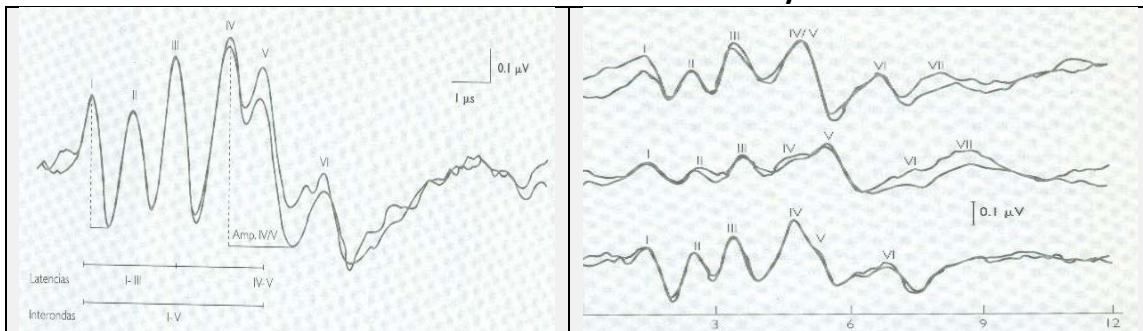
EOA-OI normal (Ref. No. 148, Fig. 4.2, p.137)

2.1.4.2. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (PEA)

Método no invasivo(1967, Sohmer y Feinmesser) que registra potenciales generados a diferentes niveles del sistema nervioso (tallo cerebral) en respuesta a un estímulo acústico a partir de las 28 o 30 semanas de gestación. Se emplean en cirugías dañinas para la función coclear y/o nervio auditivo; en lesiones isquémicas metabólicas o alteraciones subclínicas del sistema nervioso central. De elección en menores de seis meses de edad, pacientes simuladores (por ello aplicables en Medicina Legal) o si hay retraso mental pero interpretables con cautela cuando hay hidrocefalia (la audición periférica es normal). De acuerdo a su *latencia* (tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo y la presentación de la respuesta) se clasifican en *cortos*(0-10mseg., del Tallo Cerebral o PEATC y los registrados por electrococleografía –ECoG–, los más usados en Audiología); *medios*(10-50mseg); y *tardíos*(50-80mseg); otras clasificaciones son de acuerdo al *sitio de generación del potencial*; de la *relación estímulo-respuesta* (exógeno/ endógeno); o *relación de campo* entre el sitio de colocación y el lugar de generación de la respuesta (campo cercano/ lejano) (Refs. Nos. 53 y 115). En el adulto normal hay siete ondas en los primeros 10 milisegundos luego del estímulo auditivo: I a V son constantes y hay variaciones comunes de las ondas IV y V. En Clínica son relevantes las ondas I, III y V: La onda I es un potencial *negativo* de superficie (campo cercano) ubicada en una pequeña región de la piel del cráneo cerca del oído estimulado, de la porción periférica del VIII par craneal ipsilateral (actividad eléctrica de las fibras que salen de la porción basal de la cóclea, que procesan frecuencias altas y corresponden al potencial N1 de la ECoG; su latencia disminuye con la edad gestacional: maduración y mielinización); la onda III es de la superficie dorsal del núcleo coclear ipsilateral o parte caudal del puente, con amplia positividad sobre la piel del cráneo y oído contralateral que registra mejor la derivación Cz-Ai; las ondas IV y V suelen estar fisionadas y se originan en el mesencéfalo; la V es positiva en la superficie y más alta en amplitud en vértex y oído ipsilateral (Ref. No. 53) (Gráfica No. 2.1.5.)

Gráfica No. 2.1.5.

ONDAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS y VARIANTES NOMALES



Latencias y amplitudes características de los componentes de los PEA, y Variaciones comunes de las ondas IV y V (DE: Elías CYL (Ref. No. 53, Figs. 5.4 y 5.5, pp. 158 y 159).

En la SORDERA NEUROSENSORIAL suele haber:

1. Prolongación de la latencia de la onda I y demás componentes;
2. Notable prolongación de latencia de la onda I, que produce un intervalo I-V más corto que lo normal (en grados severos, la onda I está ausente);
3. Una diferencia mayor a lo normal entre latencias generadas como respuesta al estímulo de rarefacción, comparadas con las de un estímulo de condensación;
4. Incremento en la relación entre las amplitudes de las ondas V/I, debido a una disminución en amplitud de la onda I, con onda V estable.

Ocasionalmente es conveniente realizar una **electrococleografía (ECoG)** para evaluar la cóclea (y retrocóclea) independientemente de la función del tallo cerebral. Este estudio (1930, Weber y Bray) registra los potenciales generados por el Organó de Corti y 1ª porción del VIII par a través de un electrodo en la proximidad del oído medio, e incluyen 3 respuestas (Ref. No. 53):

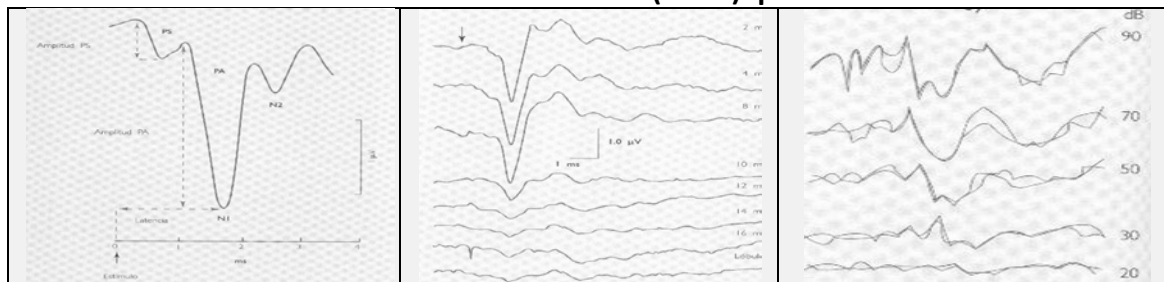
a). *Microfónica coclear (MC)*: refleja directamente frecuencia e intensidad del estímulo por el desplazamiento de los estereocilios de las células del órgano de Corti, quizá del extremo apical de las células sensoriales (vibración de la membrana basilar a nivel de la vuelta de la base al registrarse fuera de la cóclea: las emisiones otoacústicas).

b). *Potenciales de suma (PS)* del receptor coclear o de las células pilosas externas de la porción basal de la cóclea, con componentes positivos o negativos según frecuencia e intensidad del estímulo y sitio de registro. Casi siempre negativa si se registra extratimpánicamente y al inicio del potencial de acción post chasquido de estímulo; es el evento cualitativa y cuantitativamente de mayores voltajes y correlación de la amplitud respecto a la intensidad del estímulo. Parece reflejar las características de la distorsión de la membrana basilar (sensible a las condiciones que influyen en la integridad *mecánica coclear* como en hidropesía endolinfática); se consideran los valores de 0.37 a 0.35 respecto a PS/PA (Figura No. 2.1.6 c.) y

c). *Potenciales de Acción (PA)*, respuesta combinada del VIII par: onda aguda negativa (onda N1) aproximadamente a 1.5 milisegundos post-estímulo de alta intensidad; el más objetivo para determinar el umbral y con mayores voltajes y correlación de amplitud respecto a la intensidad del estímulo. La amplitud puede verse afectada por la magnitud y tipo de pérdida auditiva; falta de integridad en las células pilosas externas de la cóclea; o por lugar y distancia de colocación de electrodos de registro. Lo característico del nervio coclear es que tiene amplitud de 10µvolts en promontorio; 2µvolts en el canal auditivo externo; y 0.3µvolts en el lóbulo de la oreja (Figura No. 2.1.6 a.): sumatoria de gran número de neuronas auditivas individuales que actúan sincrónicamente, por tanto "sinónimas" de la onda I de los PPA del Tallo Cerebral. Hay dos tipos de registro: el *intratimpánico*, con electrodo hasta promontorio (oído medio) y registros de 10 a 20 µvolts; el *extratimpánico*, con electrodos en anillo timpánico o paredes del conducto auditivo externo y pocos µvolts (Gráfica No. 2.1.6 b.)

Gráfica No. 2.1.6 a, b y c.

RESPUESTA ELECTRO-COCLEOGRAFICA (ECoG): potenciales eléctricos



Morfología de la respuesta EcoG (electrococleografía) (Ref. No. 53, p.150).

Respuesta EcoG (electrococleografía) a distintas distancias de la membrana timpánica (Ref. No. 53, p.149).

PEA normales (Ref. No. 53, p.170)

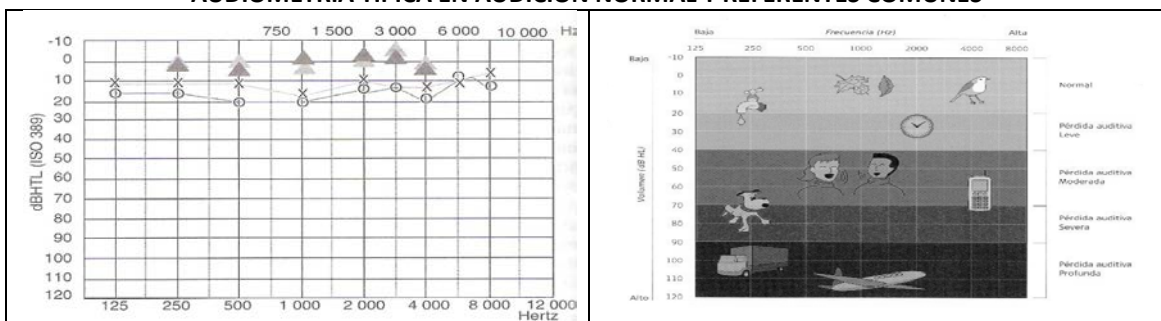
2.1.4.3. EL TRAZO AUDIOMETRICO:

Es el gráfico que muestra la audición útil de una persona en cada uno de los oídos. Es el estudio por excelencia (“gold standard”) para diagnosticar y confirmar hipoacusia/ sordera. Consiste en emisión de sonidos agudos a graves en una cabina con audífonos para el paciente quien oprime un botón para indicar cuándo (y qué) percibe; hay registro del trazo. Los sonidos o tonos puros, tienen dos características básicas: la *frecuencia* (o altura tonal) y la *amplitud* (intensidad). Los límites del *campo auditivo* están marcados por las alturas tonales de 125 y 8,000 Hz; la escala va de 125Hz a 12,000Hz. La *banda dinámica*, por los umbrales mínimo y máximo que son 0 y 120 db; escala de -10db a +120db (Ref. No. 10)[En el colorido de la voz humana, las *vocales* destacan con intensidad máxima los armónicos que caen dentro de determinadas zonas de frecuencia (*formantes*), independientemente de la altura del tono fundamental: p.e., la formante principal de la vocal ‘u’ está entre 370 y 400 Hz que equivale al tono de ‘sol’; por encima de la nota musical “sol”, ya no se puede cantar una “u” con claridad].

Una persona con AUDICION NORMAL HL ISO (*Hearing Line Isomorphic*) mantiene en todas las frecuencias la línea en cero (o cercana a este valor) y muestra en todos los umbrales de las vías *aérea* y *ósea* de ambos oídos, niveles menores a 20db (intensidades y frecuencias de sonidos habituales en la vida diaria) o si para efectos de captación del lenguaje tiene un promedio ‘máximo’ en las frecuencias del lenguaje (Ref. No. 10) (Gráfica No. 2.1.7 a.)

Gráfica No. 2.1.7 a. y b.

AUDIOMETRIA TIPICA EN AUDICION NORMAL Y REFERENTES COMUNES

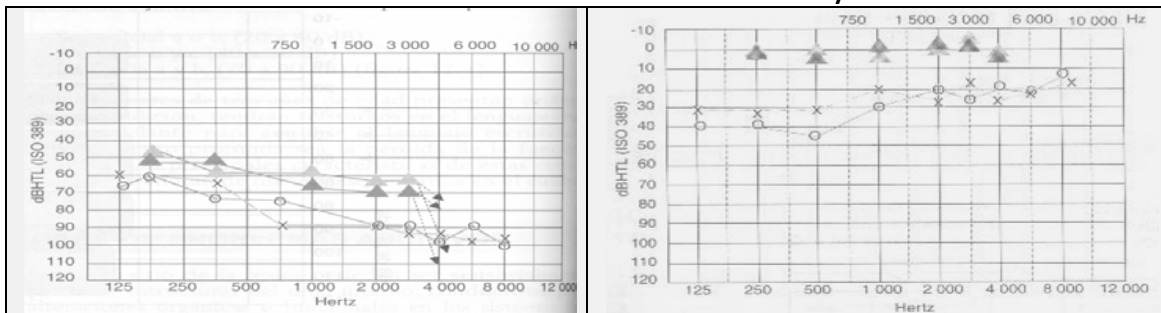


NOTA.- AUDIOMETRIA: Los triángulos son vía ósea y los círculos y cruces la vía aérea. TOMADA DE: Berruecos Villalobos P, ‘Problemas de audición y lenguaje’, Figura 12-3, p.108 (Ref. No. 10). AUDIOGRAMA: TOMADA DE: MED³EL / hearLIFE® ‘Conociendo los Implantes Cocleares’ (Para Candidatos) MED-EL p. 6, 2013 (Ref. No. 124).

En la sordera neurosensorial las vías *ósea* y *aérea* están afectadas; en la conductiva, la vía *ósea* es normal y la *aérea* afectada. Quien padece de ANACUSIA o sordera, el promedio de los umbrales de las cuatro frecuencias 0.5, 1, 2 y 3 kHz rebasa la “Frontera de Davis” de 90db HL ISO (Gráfica No. 2.1.8.) y si más, la audición ya no es útil para el lenguaje. Entre los 20 y 90db, la *Clasificación Cuantitativa* que determina normalidad entre 0 y 10db, genera siete grupos de debilidad auditiva o grados: *superficial ‘a’ o ‘b’ (20 a 40db)*, *media ‘a’, ‘b’ o ‘c’ (40 a 70db)* y *profunda ‘a’ o ‘b’ (70 a 90db)* (Ref. No. 10).

Gráfica No. 2.1.8.

AUDIOMETRIAS TIPICAS EN HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL Y CONDUCTIVA



Los triángulos son vía ósea, círculos y cruces vía aérea. TOMADAS DE: Berruecos Villalobos P, ‘Problemas de audición y lenguaje’, Figuras 12-6 y 12-8 pp. 110 y 111 (Ref. 10).

2.1.5. SEMBLANZA DE DISCAPACIDAD AUDITIVA HEREDITARIA

La nomenclatura internacional para denominar a los diferentes loci para sordera no sindrómica son designados como DFN (DeaFNess), y se le agrega un sufijo que indica la forma en que el alelo mutante esta segregando: DFNA si es autosómica dominante; DFNB si autosómica recesiva; DFNX si ligada al X. Adicionalmente se coloca un número consecutivo, según el orden cronológico de su descripción. El locus del gen *GJB2* es designado como DFNB1 (Ref. No. 177). Todas las formas de herencia se presentan en la sordera neurosensorial no-sindrómica (Ref. No. 3): la *autosómica dominante* suele ser progresiva, post-lingual generalmente, para altas frecuencias de sonido. Tiene reconocidos n=61 loci, con al menos 24 genes de los cuales el más frecuente es *GJB2* y “aunque falta aún mucho por estudiar”, para sordera de bajas frecuencias, son los genes *DIAPH1* y *WFS1* –éste, produce también tinitus y disfunción vestibular, como *COCH* -; para medias *COL11A2*, *TECTA* y *GYA4*; de bajas a moderadas frecuencias, el gen *CCDC50*; y con neuropatía auditiva el gen *DIAPH3*.

La *autosómica recesiva* (a veces considerada clínicamente ‘pseudo-dominante’) suele ser no-progresiva, congénita o pre-lingual (a veces también post-lingual), profunda a severa (o moderada a severa). Tiene reconocidos n=81 loci, con al menos 36 genes de los cuales los más frecuente son del locus DFNB1, causantes de más del 50% de los casos autosómico-recesivos. Es la más estudiada. Se estima que la frecuencia de portadores es de 4.76% en la población ashkenazita, 3% en caucásicos y 1% en asiáticos. Suele darse por mutación bialélica en cualquiera de los dos genes, o en heterocigotos compuestos y/o deletados (*GJB2/GJB6*). A veces, alargamiento del acueducto vestibular (con gen *SCL26A4*) y/o neuropatía auditiva (genes *OTOF* y *PJVK*).

En la *herencia ligada al ‘X’* suele ser progresiva, post-lingual, de inicio tardío (1ª a 2ª década en varones), moderada, asimétrica en mujeres, asociada al gen *PRPS1* y en su mayoría asociada a diversos síndromes. Otra forma, asociada al gen *POU3F4*, es progresiva, c/s sordera conductiva por fijación del estribo, dilatación del canal auditivo interno y multicomunicaciones de la perilinfa entre éste y el oído interno.

Finalmente, también existe la forma de *herencia citoplásmica mitocondrial*, suele ser progresiva, con una amplia variabilidad incluyendo penetrancia reducida. Tiene reconocidos n=2 genes para la mutación *mt.1555 A>G: MTRNR1* que confiere susceptibilidad para ototoxicidad por aminoglucósidos, y el *MTTS1* en síndromes.

El *American College of Medical Genetics (ACMG)* emitió los ‘Lineamientos para la evaluación genética para el diagnóstico etiológico en pérdida auditiva congénita’ (Genet Med 2004; 4: 162-171) que incluyen aspectos clínicos como la evaluación genética médica y procedimientos de laboratorio y gabinete. Desde entonces y aún antes, luego más, varias compañías privadas han elaborado paquetes de pruebas genómicas con más de 200 genes ‘candidato’ y conocidos, para esta situación; actualmente (2015) se reconoce que solamente un estimado de 1/2 de tales pruebas son realmente útiles, el resto son VOUS (*Variants Of Unknown Significance*) por lo que la “riqueza” genómica de tales paquetes (cuyas procedencias son de múltiples poblaciones de todo el mundo) no son totalmente aplicables aún.

2.1.5.1. ALTERACIONES ANATOMICAS SEGÚN PATRONES DE HERENCIA

Con patrón autosómico dominante se han encontrado asociadas la *Aplasia de Michel* (falta total de desarrollo del oído interno, a veces falta el peñasco o está esbozado y que debe diferenciarse de laberintitis osificante); y la *Aplasia de Mondini Alexander* (desarrollo incompleto del laberinto óseo y membranoso, con sólo vuelta y media en la cóclea y terminando en un espacio tipo cloaca con desarrollo similar de la porción vestibular; ocasionalmente no es bilateral pero sí con alguna deformidad en el oído menos malformado).

Con patrón autosómico recesivo se han encontrado asociadas la *Aplasia de Scheibe*, (la más común: aplasia del sáculo y cóclea membranosa con montículo de células indiferenciadas, membrana tectorial pequeña, rampa media colapsada y membrana de Reissner sobre células indiferenciadas y estría vascular); también en casos recesivos y en esporádicos, *Aplasia de Alexander* (aplasia de conducto perilinfático y/o total del desarrollo de oído interno).

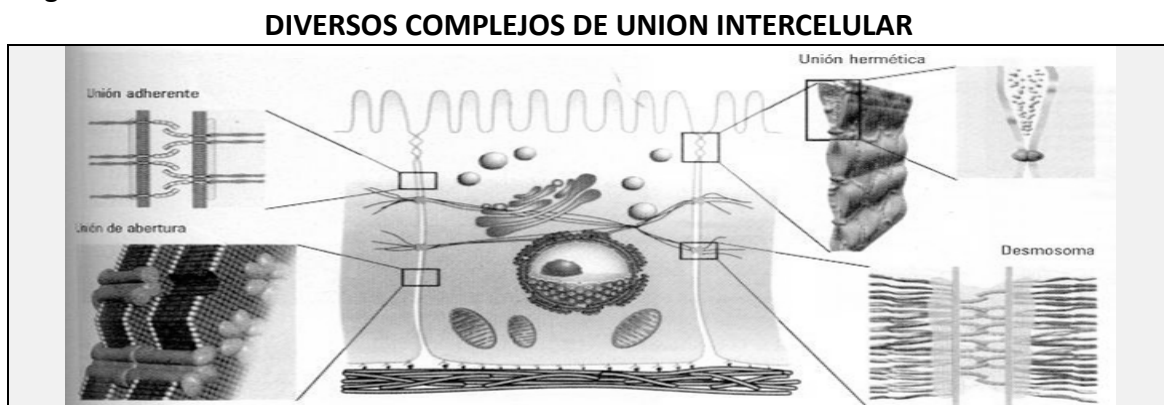
Tanto en las aplasias de *Mondini Alexander*, como en las de *Alexander* y de *Scheibe* los pacientes suelen beneficiarse con los auxiliares auditivos e implantes cocleares. Por “ley de filogenia”, el órgano más antiguo tiene una resistencia mayor a la enfermedad o padecimiento, como lo ilustra la aplasia tipo *Scheibe* donde se afecta en forma importante la porción inferior; el mismo cambio, en hipoacusias secundarias a virosis (Ref. No. 183, pp. 466-467).

2.2. ASPECTOS CITO-MOLECULARES

2.2.1. INTERACCIONES CELULARES MEDIANTE CONEXINAS:

En el Organo de Corti las células ciliadas interactúan mediante uniones de abertura *de punta* para el paso del Ca^{2+} y con ello la audición. Estas uniones se dan cuando las membranas de células adyacentes están en estrecho contacto (≈ 3 nm) pero no directo, y la abertura es atravesada por ‘fibras’ sumamente finas a manera de cañerías moleculares que pasan a través de las membranas plasmáticas adyacentes y se abren en el citoplasma de la célula vecina (Figura No. 2.2.1., cuadrante inferior izquierdo). Estas *uniones* son simples: consisten casi en su totalidad de proteínas integrales de la membrana, las conexinas (Ref. No. 100).

Figura No. 2.2.1.



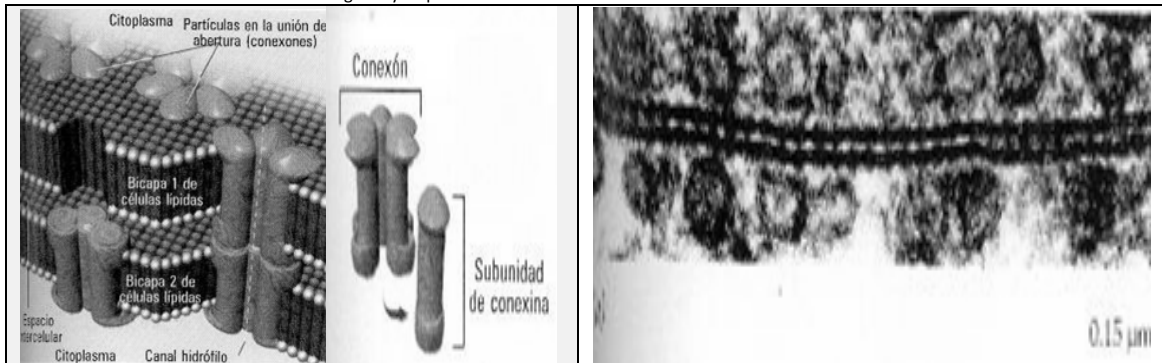
TOMADA DE: Gerald Karp, INTERACCIONES ENTRE LAS CELULAS Y SU ENTORNO en 'Biología celular y molecular' Cap. 7, Fig. 7-25a (1ª ed. 1998), p.257 (Ref. No. 100): Complejo de unión sobre las superficies laterales cerca de la luz de una sola célula de epitelio columnar con *zonula ocludens* o hermética, *zonula adherens* o adherente y *macula adherens* o desmosoma. El epitelio se apoya o ancla en una membrana basal o basilar.

Las *conexinas*(Cx) son proteínas transmembranales cuyas subunidades o *conexones* se forman de 2 estructuras hexaméricas (*hemi-conexones*) alrededor de un agujero o anillo central de ≈ 1.5 nm de diámetro para transporte activo de iones y moléculas pequeñas inter-células; presentes en distintos tejidos y órganos (Figura No. 2.2.2.) (Refs. 100 y 135).

Figura No. 2.2.2.

ESTRUCTURAS DE UNA UNIÓN DE ABERTURA (CONEXIONES)

Microfotografía y esquema de una unión de abertura con subunidades de conexinas



TOMADA DE: Gerald Karp, INTERACCIONES ENTRE LAS CELULAS Y SU ENTORNO en 'Biología celular y molecular' Cap. 7, Figs. 7-31 a, b, c y d (1ª ed. 1998), p.265 (Ref. No. 100).

Las *conexinas* integran una familia multigénica de al menos 20 distintas con genes en 9 cromosomas (Nos. 1, 6, 7, 10, 11, 13, 15, 17 y X) (Cuadro 2.2.1.):

Cuadro No. 2.2.1.

FAMILIA DE LAS CONEXINAS

No.	Gen	Nombre de la proteína	Sitial	P.M.	MIM*
1.	GJA 9	Conexina 58/ 59	1p34	59 kDa	611923
2.	GJA 4	Conexina 37	1p35.1	37 kDa	121012
3.	GJA 5	Conexina 40	1q21.1	40 kDa	121013
4.	GJA 8	Conexina 50	1q21.1	50 kDa	600897
5.	GJC 2	Conexina 46.6 o 47	1q42.13	47 kDa	608803
6.	CNST	Consortina	1q44	79 kDa	613439
7.	GJB 7	Conexina 25	6q15	25 kDa	611921
8.	GJA10	Conexina 62	6q15-q16	62 kDa	611924
9.	GJA 1	Conexina 43	6q21-q23.2	43 kDa	121014
10.	CFTR	Regulador de conductancia transmembranal (en Fibrosis Quística)	7q31.2	168 kDa	602421
11.	GJD 4	Conexina 40.1	10p11.21	40.1 kDa	611922
12.	PGR	Receptor de progesterona	11q22-q23	99 kDa	607311
13.	GJB 2	Conexina 26	13q12.11	26 kDa	121011
14.	GJB 6	Conexina30	13q12.11	30kDa	604418
15.	TJP 1	Zona ocludens 1	15q13	195 kDa	601009
16.	GJD 2	Conexina 36	15q14	36 kDa	607058
17.	MYOCD	Miocardina	17p11.2	102 kDa	606127
18.	GJD 3	Conexina 31.9	17q21.2	31.9 kDa	607425
19.	GJC 1	Conexina 45	17q21.31	45 kDa	608655
20.	GJB 1	Conexina 32	Xq13.1	28 kDa	304040

*: Mendelian Inheritance in Man (MIM).

Algunas células sintetizan más de un tipo de conexina pero no se ha demostrado si un conexón pueda contener más de un tipo; éstos, son ensamblados luego que se sintetizan los polipéptidos en el retículo endoplásmico rugoso (RER) antes de llegar a la membrana. A la formación de uniones de abertura, los conexones de células opuestas se unen a través de interacciones de los dominios extracelulares de las subunidades de la proteína. Una vez alineados, los conexones de células adyacentes forman canales completos que conectan el citoplasma de una célula con el citoplasma de su vecina; a veces se agrupan en regiones específicas formando placas de uniones de abertura. Estas funciones permiten reunir gran número de células en íntimo contacto citoplásmico que constituyen un compartimiento gigantesco no selectivo relacionado con moléculas de tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de los canales de comunicación (peso molecular aproximado a 1,200 daltones o menos, como el AMPc y otros segundos mensajeros) por lo que la *comunicación intercelular por uniones de abertura* o de *punta* (CIUA) integra actividades de células individuales de diversos tejidos en una unidad funcional que responde simultáneamente aunque sólo una parte de las células se exponga al estímulo directo; permite la cooperación metabólica (ATP, azúcares, fosfato, aminoácidos, coenzimas, etc.) En contraste, los *canales iónicos altamente selectivos* (como el del Ca^{2+}) conectan una célula con el medio externo (Refs. Nos. 100 y 135)].

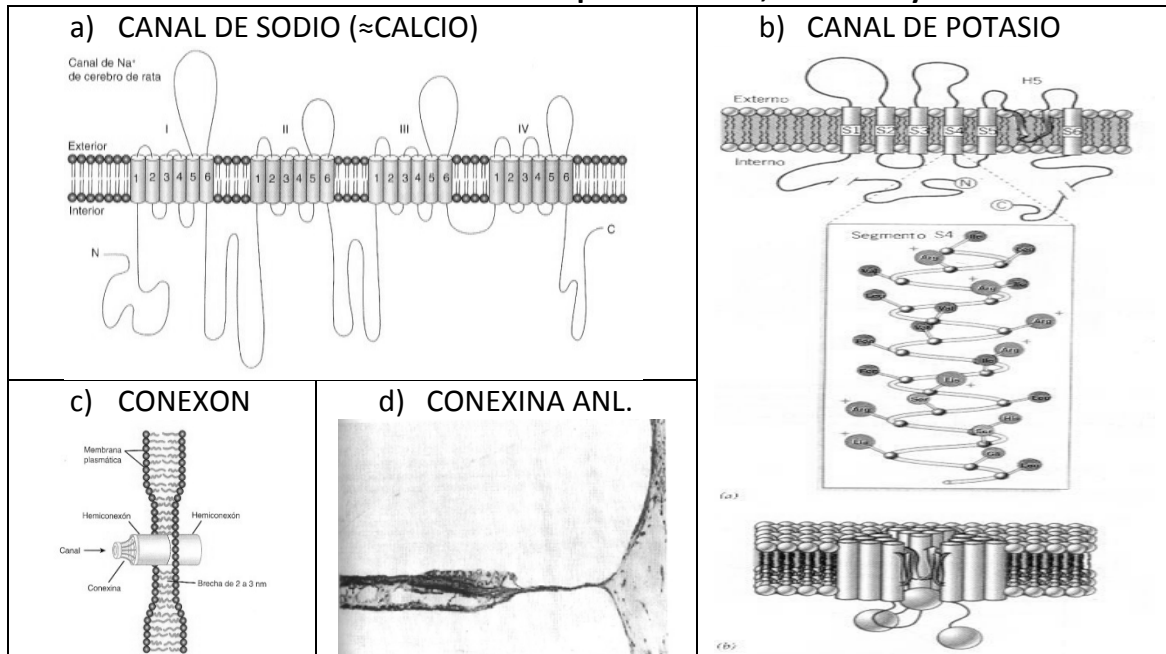
El paso de un ión particular de un estado de mayor energía a otro de menor (“*cuesta abajo*”) en forma bidireccional y de conformación abierta o cerrada a manera de compuertas inducidas, se realiza en dos formas: a). por *voltaje* (iónicos propiamente dichos) cuya conformación depende de la diferencia de carga iónica en ambos lados de la membrana, y b). por *substancias químicas* cuya conformación depende del enlace con una sustancia particular.

Las secuencias de aminoácidos de distintos canales iónicos en bacterias, plantas y animales muestran pertenencia a un reducido número de *superfamilias* gigantes y aunque algunas muestren muy alta selectividad y diferente para cada ión, todas tienen gran similitud en la propia secuencia y en la estructura total (Ref. No. 100).

Los canales iónicos (para Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^-) están conformados por conexas específicas cuya anatomía molecular suele poseer estructura básica bidimensional: Los dominios amino-terminal ($-\text{NH}_2$) y carboxilo-terminal ($-\text{COOH}$) se sitúan en el citoplasma y la porción media del polipéptido contiene seis segmentos que rodean la membrana (S1 a S6, que son α -hélices). Para *sodio* y *calcio* (de 5 a 8 nm de diámetro), de la misma superfamilia, constan de *un solo polipéptido gigante con cuatro dominios hidrofílicos separados, cada uno con seis segmentos* que rodean la membrana (hemiconexones). Una mutación en otro gen y para otro padecimiento (Hipertermia maligna) que afecta al canal de liberación de Ca^{2+} muestra que el canal se abre con más facilidad y permanece más tiempo abierto dando liberación masiva de Ca^{2+} al citoplasma ocasionando también excitotoxicidad (Refs. Nos. 100 y 135) (Figura No. 2.2.3.)

Figura No. 2.2.3.

LOS CANALES IONICOS: ESTRUCTURA por conexas, FUNCION y ‘ANATOMIA’



FUENTES: Gráficas Nos. 2.3a y 2.3c TOMADAS DE: Murray RK y Granner DK, MEMBRANAS: ESTRUCTURA Y FUNCION en Harper: ‘Bioquímica ilustrada’ Cap. 40, Figs. 40-15 y 40-22 (28ª ed. 2010), pp.417 y 422 (Ref. No. 135); la primera, es de Catterall WK, modificada y reproducida con autorización, de Hall W: An Introduction to Molecular Neurobiology. La Gráfica No. 2.3b: TOMADA DE Gerald Karp, ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA en ‘Biología celular y molecular’ Cap. 4, Fig. 4-37 (1ª ed. 1998), p.147 (Ref. No. 100) donde (a) es un esquema bidimensional con los seis segmentos transmembrana y una porción del polipéptido (H5) que se insinúa en la bicapa para formar parte de la pared del canal y el recuadro muestra la secuencia de aminoácidos del segmento transmembranal S4 del canal en *Drosophila melanogaster* que contiene siete cadenas laterales con carga positiva que pueden servir como sensores de voltaje cada tercer residuo; y (b) es el mecanismo propuesto para manejar la compuerta. La Gráfica No. 2.24d: TOMADA DE Smith Shelley D y Taggart RT GENETIC HEARING LOSS WITH NO ASSOCIATED ABNORMALITIES, Figura 5-5, pag. 59 (Ref. No. 163); sección de hueso temporal de paciente con sordera AR a nivel de la voluta basal de la cóclea con atrofia de la *stria vascularis* y degeneración de las células pilosas del órgano de Corti (tomada a su vez, de E. Gali y U Bonetti, *Folia Hered Pathol (Milano)* 5: 102, 1956).

Hay **TRES (o cuatro) GRUPOS DE CONEXINAS**: I ('A' o *alfa*); II ('B' o *beta*); IIIa ('G' o *gamma*); y IIIb, dependiendo de sus características. Se nombran de acuerdo al grupo y a su peso molecular como *GJA* o *GJB* seguidas de un número o con la abreviatura 'Cx' y el peso molecular (p.e. *Group Junction B2*, *GJB2* o *Cx26* pues su peso molecular PM es 26,000) (Cuadro No. 2.2.1.) Las CONEXINAS 26 y 30 pertenecen al grupo II, tienen 226 y 261 aminoácidos (a.a.) y forma de "M" (Figura No. 2.2.4.)

ESTRUCTURA PRIMARIA o LINEAL DE LA PROTEINA Conexina 26 (Cx26)

ORIGIN
 1 mdwgtlqttilggvnhstsigkiwltvlfifrimilvvaakevvgdeqadfvcntlqpgc
 61 knvcydhypishirlwalqlifvstpallvamhvayrrhekkrkfkikgeiksefkdiee
 121 iktqkvriegslwtytssiffrrvifeaafmyvfymydgfsmqrlvkcnawpcpntvdc
 181 fvsrptektvftvfmiavsgicillnvtelcyllirycsgkskkp

FUENTE: Gen Bank: U43932.1; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/u43932> (19-09-2014) y genatlas.medecine.univ-paris5.fr/13/html/GJB6_1.html

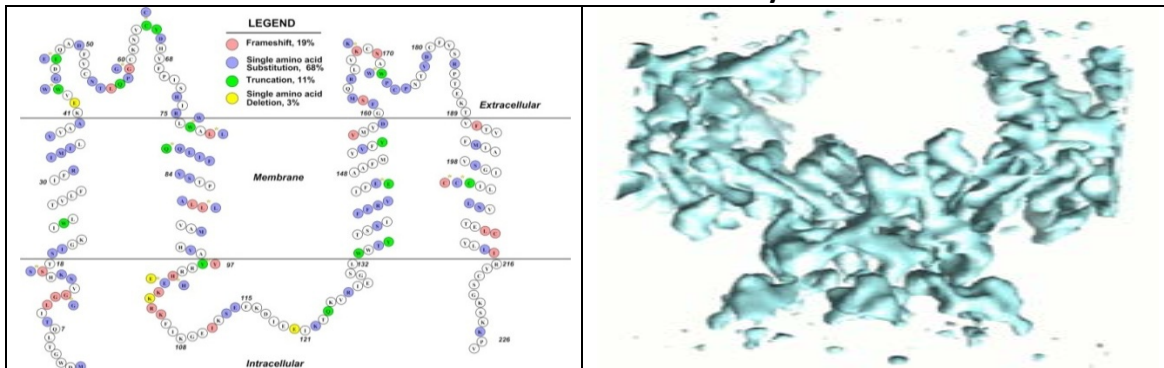
ESTRUCTURA PRIMARIA o LINEAL DE LA PROTEINA Conexina 30 (Cx30)

ORIGIN
 1 mdwgtlqtffiggvnhstsigkvwitvififrvmilvvaagevvgdeqedfvcntlqpgc
 61 kmvcydhffpshirlwalqlifvstpallvamhvayrrhettrkfrngekrndfkdied
 121 ikkqkvriegslwtytssiffriifeaafmyvfylngfhlpwlvkcgidpcpnlvdc
 181 fisrptektvftifmisasvicmllnvaelcylllkvcfrsrkraqtqknhpnhalkesk
 241 qnemnelisdsgqnaitgfp s

FUENTE: Gen Bank: U43932.1; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/u43932> (19-09-2014) y genatlas.medecine.univ-paris5.fr/13/html/GJB6_1.html

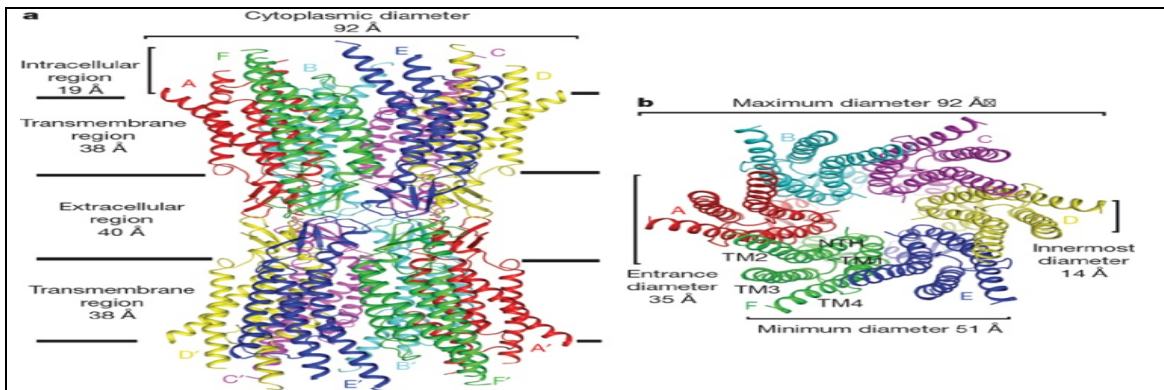
Figura No. 2.2.4. a y b

ESTRUCTURA PRIMARIA DE LA PROTEINA CONEXINA 26 y MODELO TRIDIMENSIONAL



TOMADAS DE: Castro Coyotl Dulce Ma. (Tesis de especialización HGM 2009 (Ref. No.23).

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA PROTEINA CONEXINA 26



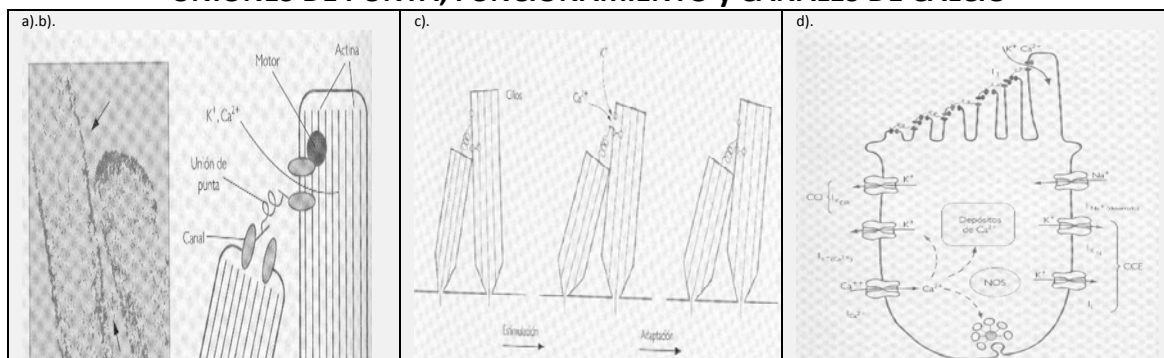
TOMADAS DE: Castro Coyotl Dulce Ma. (Tesis de especialización HGM 2009 (Ref. No.23).

2.2.2. INTERACCIONES FISIOLÓGICAS EN EL OIDO INTERNO:

El caracol o cóclea es un sistema de tubos arrollados de diferente calibre uno al lado de otro: *rampas o escalas vestibular, media y timpánica*, las dos primeras separadas por la *membrana vestibular* y la segunda de la tercera por la *membrana basilar*. El ORGANITO DE CORTI está en la superficie de la membrana basilar, formado por dos tipos de células ciliadas: las *internas* ($n \approx 3,500$ de 12μ de diámetro c/u, en una sola hilera) y las *externas* ($n \approx 20,000$ de 8μ c/u, en tres o cuatro hileras) cuyas bases están unidas a terminaciones nerviosas del *nervio coclear* y de éste al *ganglio espiral de Corti* en el modiollo de la cóclea o caracol; por axones de este ganglio, al sistema nervioso central. Las células ciliadas están comunicadas entre sí por *conexiones* y fijadas a la *lámina reticular rígida*, continuada con los *pilares de Corti* y éstos a su vez apoyados en la base de cada fibra de la membrana basilar. Tienen en el otro extremo de su base, cilios que rozan o se embeben en la *membrana tectoria* (sita por arriba de la rampa o *escala media*) por lo que con sus movimientos excitan las fibras del nervio coclear cuando la membrana basilar vibra y crea un potencial eléctrico *receptor* o *generador* con el paso de Ca^{2+} : la inclinación de los cilios excita a las células y éstas a fibras nerviosas que rodean sus bases. Sus uniones de punta (o *tip links*) unen el ápice de un cilio con la pared lateral del que le sigue en magnitud o tamaño: en el extremo de dichas uniones están los canales iónicos mecano-sensibles o *canales mecano-transductores* que se activan por la tracción que ejerce la unión de punta cuando los estereocilios se desplazan en dirección a los más grandes y se comportan como ‘resortes’: al desplazarse, las uniones se tensan, hay apertura de los canales iónicos acoplados a ellas y se hace el proceso de transducción mecanoeléctrica; el desplazamiento en sentido contrario disminuye la tensión de las uniones de punta y ‘cierra’ los canales iónicos. El calcio interactúa en el interior de los estereocilios con miosina e induce deslizamiento en los canales mecano-sensibles y así, aunque el desplazamiento se mantenga, la tensión en las uniones de punta disminuye y los canales iónicos acoplados se cierran. Esto da origen al fenómeno –común a órganos sensoriales– llamado *adaptación* y determina que ante un estímulo constante, la respuesta del sistema tiende a disminuir. Los canales de Ca^{2+} son fundamentales para la liberación de neurotransmisores post activación del sistema mecano-transductor con cambio de potencial eléctrico en la célula sensorial y activación de las neuronas del ganglio espiral (vía aferente), las que con las del vestíbulo, forman al VIII par. La entrada de cationes (K^+ y Ca^{2+}) a través de los canales produce cambio de potencial de membrana (Figura No. 2.2.5.) La capacidad de este tipo de células para responder diferencialmente al sentido de los desplazamientos de los estereocilios ha creado el concepto de “polarización funcional de las células pilosas” de gran relevancia en la fisiología *vestibular* y de menor importancia en la fisiología *coclear*, ya que todas las células pilosas de la cóclea tienen una misma orientación (por eso no están ligados “sordera” y “mareo”).

Figura No. 2.2.5.

UNIONES DE PUNTA, FUNCIONAMIENTO y CANALES DE CALCIO



a). Microscopía electrónica de transmisión del ápice de un estereocilio que muestra la unión de punta; b). Esquema del patrón de uniones entre las puntas de los estereocilios; c). Uniones de punta cual ‘resortes’; d). Flujos de iones. TOMADAS DE: Soto E y Vega R, en Ref. No. 170, Figs. 2.7, 2.8 y 2.10, pp. 80, 81 y 86.

En ciertas formas de deficiencia auditiva de causa genética, el origen está en alteraciones de algunos complejos macromoleculares que intervienen en la transducción, como varias mutaciones en genes de la miosina (p.e. MYO7, etc.), alguna forma del síndrome de Usher, etc. Por otro lado, ototóxicos como el cis-platino, la di-hidro-estreptomicina, la amilorida, etc., bloquean los movimientos de iones a través de los canales (Ref. No. 170).

2.3. LOS GENES *GJB2* y *GJB6*

2.3.1. EL GEN *GJB2*

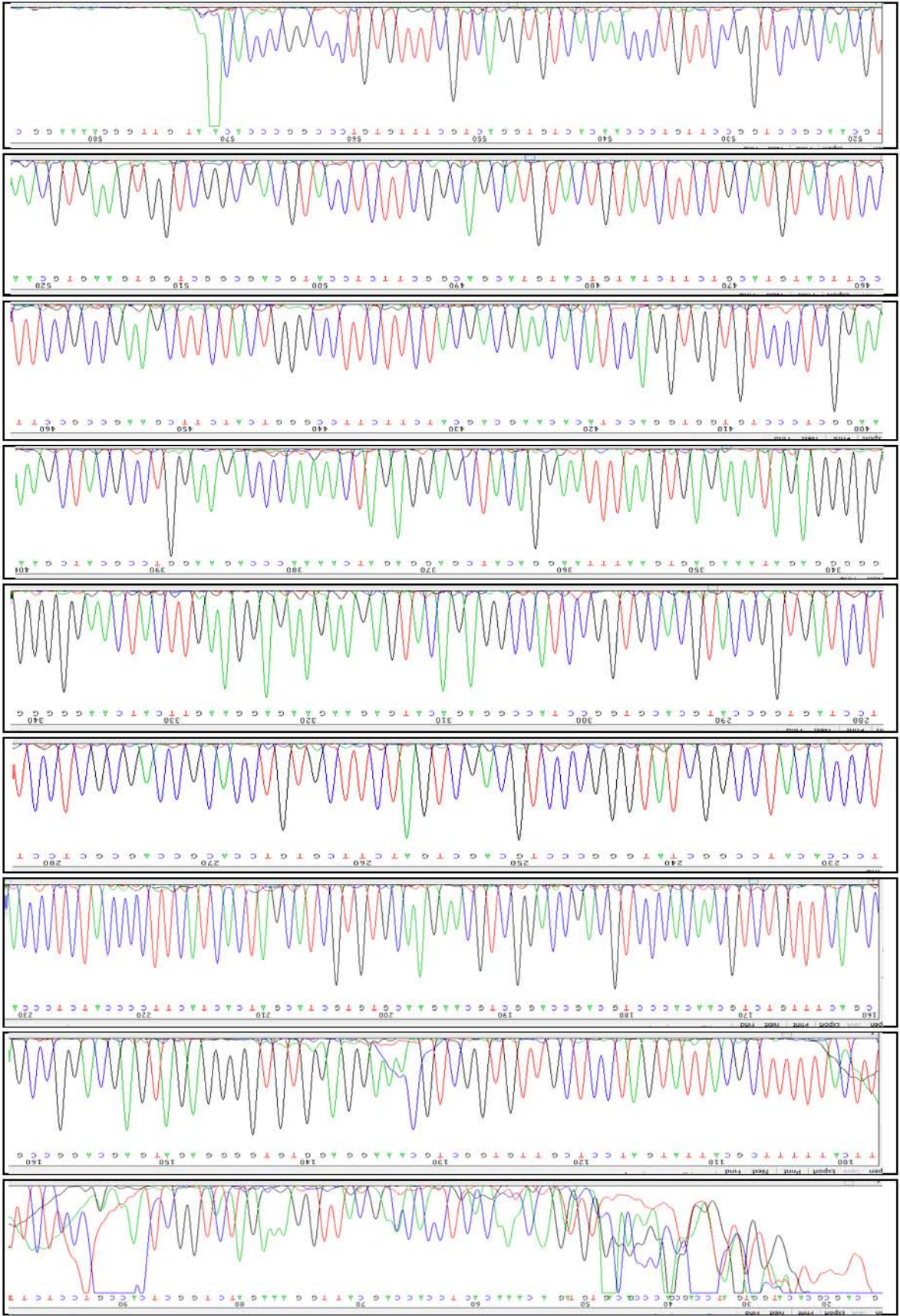
(*Gap Junction B2*: 13q12.11) codifica para *Conexina 26* (Cx26) de 226 aminoácidos con regiones amino (-NH₂) y carboxilo (-COOH) terminales intracitoplásmicos y 4 dominios transmembranales. Forma dos estructuras hexaméricas (hemi-conexones) para el paso de Ca⁺⁺ en el órgano de Corti. Tiene una secuencia de 678 bp y posee dos exones: el exón-1 codifica la región 5' no traducida con 160bp (#1 a #160), y el exón-2 tiene 518bp (#161 a #678) con marco de lectura abierto (ORF: *Open Reading Frame*) (Figuras No. 2.3.1. y 2.3.2.)

Figura No. 2.3.1.

SECUENCIA DEL GEN *GJB2*

1	ggggtgcggt	taaaaggcgc	cacggcggga	gacaggtggt	gcggccccgc	agcggcccgc
61	cgctcctctc	cccgactcgg	agccccctcg	cggcgcccgg	cccaggacc	gcctaggagc
121	gcaggagccc	cagcgcagag	acccaacgc	cgagaccccc	gccccggccc	cgccgcgctt
181	cctcccagc	cagagcaaac	cgcccagagt	agaagatgga	tgggggcagc	ctgcagacga
241	tcctgggggg	tgtgaacaaa	cactccacca	gcattggaaa	gatctggctc	accgtcctct
301	tcatttttcg	cattatgatc	ctcgttggg	ctgcaaagga	ggtgtgggga	gatgagcagg
361	ccgactttgt	ctgcaacacc	ctgcagccag	gctgcaagaa	cggtgtctac	gatcactact
421	tccccatctc	ccacatccgg	ctatggggccc	tgacagtgat	cttcgtgtcc	acgccagcgc
481	tcctagtggg	catgcacgtg	gcctaccgga	gacatgagaa	gaagaggaa	ttcatcaagg
541	gggagataaa	gagtgaattt	aaggacatcg	aggagatcaa	aaccagaag	gtccgcatcg
601	aaggctccct	gtgggtggacc	tacacaagca	gcattcttct	ccgggtcatc	ttcgaagccg
661	ctttcatgta	cgtcttctat	gtcatgtacg	acggcttctc	catgcagcgg	ctgggtgaagt
721	gcaacgcctg	gccttgtccc	aacactgtgg	actgctttgt	gtcccggccc	acggagaaga
781	ctgtcttcac	agtgttcatg	attgcagtg	ctggaatttg	catcctgctg	aatgtcactg
841	aattgtgta	tttgctaatt	agatattggt	ctgggaagtc	aaaaaagcca	gtttaacgca
901	ttgccaggtt	gtagatttaa	gaaatagaca	gcatgagagg	gatgaggcaa	cccgtgctca
961	gctgtcaagg	ctcagtcgct	agcatttccc	aacacaaaga	ttctgacctt	aaatgcaacc
1021	atgtgaaacc	cctgtaggcc	tcaggtgaaa	ctccagatgc	cacaatggag	ctctgctccc
1081	ctaaagcctc	aaaacaaagg	cctaattcta	tcctgtctt	aattttctt	cacttaagtt
1141	agttccactg	agacccagg	ctgttagggg	ttattggtgt	aaggtacttt	catattttaa
1201	acagaggata	tcggcatttg	tttctttctc	tgaggacaag	agaaaaaagc	caggttcac
1261	agaggacaca	gagaaggttt	gggtgtcctc	ctggggttct	ttttgccaac	tttcccacg
1321	ttaaagggtga	acattggttc	tttcatttgc	tttggagtt	ttaatctcta	acagtggaca
1381	aagttaccag	tccttaaac	tctgttacac	tttttggag	tgaaaacttt	gtagtatgat
1441	aggttatfff	gatgtaaaga	tgttctggat	accattatat	gttccccctg	tttcagaggc
1501	tcagattgta	atatgtaaat	ggtatgtcat	tcgctactat	gatttaattt	gaaatatggt
1561	cttttggtta	tgaatacttt	gcagcacagc	tgagaggctg	tctgttgtat	tcattgtggt
1621	catagcacct	aacaacattg	tagcctcaat	cgagtgagac	agactagaag	ttcctagtga
1681	tggcttatga	tagcaaatgg	cctcatgtca	aatatttaga	tgtaattttg	tgtaagaaat
1741	acagactgga	tgtaccacca	actactacct	gtaatgacag	gcctgtccaa	cacatctccc
1801	ttttccatga	ctgtggtagc	cagcatcgga	aagaacgctg	atftaaagag	gtcgttggg
1861	aatftttattg	acacagtacc	atttaattggg	gaggacaaaa	tggggcaggg	gagggagaag
1921	tttctgtcgt	taaaaacaga	tttggaaaag	ctggactcta	aagtctgttg	attaaagatg
1981	agctttgtct	acttcaaaaag	tttgtttgct	tacccttca	gcctccaatt	ttttaagtga
2041	aaatatagct	aataacatgt	gaaaagaata	gaagctaagg	tttagataaa	ttagagcag
2101	atctatagga	agattgaacc	tgaatattgc	cattatgctt	gacatgggtt	caaaaaatg
2161	gtactccaca	tatttcagtg	agggttaagta	ttttctgtt	gtcaagaata	gcattgtaaa
2221	agcattttgt	aataataaag	aatagcttta	atgatatgct	tgtaactaaa	ataatftttgt
2281	aatgtatcaa	atacatftaa	aacattaaaa	tataatctct	ataataatft	aaaaaaaaaa
2341	aaaaaaaa					

DESCUBRIDORES: Zheng Jin Tu, Department of Medicine, Division of Medical Oncology, University of Minnesota, MEDICAL JOURNAL Submitted (24-DEC-1995);Kiang, D.T.; Jin, N.; Lin, H.H. y Tu, Z.J. FUENTE: GenBank: U43932.1; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/u43932> (19-09-2014). En **recuadro**, el exón traducible.DE: genatlas.medicine.univ-paris5.fr/13/html/GJB6_1.html



ELECTROFEROGRAMA DE LA SECUENCIACION DEL GEN GJB2

Figura No. 2.3.2.

2.3.1.1. MUTACIONES EN *GJB2*:

El primer locus definido para sordera recesiva (DFNB1 o *Deafness type B*) fue el gen *GJB2*. Entre 1994 y 1997 hubo estudios relevantes: en 1994 Guilford hizo mapeo en homocigotos de familias consanguíneas de Túnez; en 1995 Maw et al. con 19 familias de origen celta hicieron una contribución importante para la población caucasoide; en 1996 Brown estudió familias consanguíneas de Pakistán y solo encontró una familia ligada a DFNB1; en 1997 Gasparini et al. con 48 familias de Italia y España demostraron la importancia del locus en zonas mediterráneas y localizaron la región génica entre D13S175 y D13S115, separada ≈ 14 cM (Ref. No. 63).

En un estudio independiente de clonación y análisis de genes candidato para el locus DFNB1, se observaron varias recombinaciones que ubicaron a la región candidato en aproximadamente 5cM entre D13S141 y D13S232 (Ref. No. 188). Después de su ubicación genómica en el intervalo definido y por estudios de ligamiento con el antecedente de que las células cocleares están interconectadas por uniones formadas por conexones que contienen *Cx26*, el gen *GJB2* ha sido analizado para mutaciones en muestras de pacientes con sordera (Refs. Nos. 9 y 60).

Las mutaciones del gen *GJB2* (en 13q11), son responsables hasta en más de la mitad de los casos de sordera neurosensorial autosómica recesiva o DFNB1. Hay otros genes para conexinas como el *GJB1* (Xq13.1 para *Cx32*) que causa la enfermedad de *Charcot-Marie-Tooth tipo I*; el *GJB3* (*Cx31*) que involucra, dependiendo de la localización de la mutación, tanto sordera cuanto *eritro-querato-dermia variabilis*, padecimiento cutáneo; el *GJB6* (en 13q12 para *Cx30*) está relacionado a sordera dominante o DFNA3 (descrito inicialmente en una familia italiana) y el *GJA1* (6q21-23.2 para *Cx43*) en sordera recesiva (Refs. Nos. 9 y 60).

La *Cx26* tiene expresión también en epidermis; en una familia con *queratodermia palmo-plantar (PPK)* y sordera neurosensorial dominante, se detectó la mutación *p.T34C* y dado que *GJB2* mapea en la región para *DFNA3* y *DFNB1*, se encontró en una familia pakistaní ligada a *DFNB1* una mutación sin sentido homocigota (*p.W77X*), y en otras dos familias, otra mutación más (*p.W24X*) (Ref. No. 60). La mutación *p.F83L* se encontró en 2 pacientes, uno con sordera (Refs. Nos. 9 y 60).

Una sola mutación consistente en la pérdida de una Guanina en un tramo de seis, en posiciones 30 a 35 de *GJB2* nombrada así *c.35delG*, se encontró en el 63% de los cromosomas con ligamiento al cromosoma 13. En otro paciente hubo una delección de una Timina en posición 167 (*c.167delT*) común en judíos ashkenazitas con una frecuencia de portadores de 4%; la *35delG* es de 0.7% (Refs. Nos. 9 y 60).

Así, estos datos confirmaron que *GJB2* está en el locus DFNB1 y que la mutación *c.35delG* (también nombrada *c.30delG*) está presente y es común y mayoritaria en región mediterránea o en pacientes de población caucasoide con una frecuencia de portadores de 1/31 a 1/35 (Refs. Nos. 9 y 60).

Se han descrito cinco MUTACIONES DOMINANTES en *GJB2*:

1). En 1997 Kelsell et al., Kelley et al. Y Scott et al. detectaron la mutación *p.M34T* en heterocigotos en una familia con pocos afectados dominantes, en homocigotos recesivos y normales; se considera que es una mutación dominante con penetrancia reducida. En estudios funcionales sobre mutaciones por expresión en oocitos de *Xenopus Laevis*, mostraron que tiene un efecto dominante negativo, en tanto que la mutación *p.W77R*, no. Es frecuente en algunas poblaciones: en los portadores belgas, Hilbert et al. encontraron 2.4% o 3/192 y en 1998 Kelley et al, y Scott et al. 1/200 en población caucásica (Refs. Nos. 9 y 60).

2 y 3). En 1998 Denoyelle et al. Detectaron la mutación *p.W44C* en diferentes familias y Gasparini et al., la mutación *p.W44S* (Refs. Nos. 9 y 60).

4). En ese mismo año de 1998, Richard et al. Detectaron la mutación *p.R75W* en 2 miembros afectados de una familia con queratoma difuso y demostraron que tiene un efecto negativo dominante en experimentos funcionales in vitro (Refs. Nos. 9 y 60).

5). En 1999 Maestrini et al. identificaron la mutación sin sentido *p.D66H* en tres familias con sordera neurosensorial y *queratoderma mutilante*; la mutación parece ser totalmente penetrante pues todos los pacientes en 3 genealogías distintas, la presentaron (Refs. Nos. 9 y 60).

Las mutaciones dominantes sindrómicas en *GJB2* (en regiones proteicas IC1 y EC1) reportadas, son ocho: *p.G12R*, *p.S17F*, *p.D50N*, *p.N54K*, *p.G59A*, *p.D66H*, *p.R75W* y *p.R75Q*. No hay mutaciones sindrómicas recesivas (Refs. Nos. 9 y 60).

En este “universo” de mutaciones en *Cx26*(en realidad mucho más amplio de lo aquí expuesto, la *frecuencia* es variable:

- a). En el extremo 5' hay casi el 2% (3/159: 1.9%);
- b). En las porciones *intracelulares* poco más de un tercio (56/159: 35.2%);
- c). En las porciones *transmembranales* poco más de un cuarto (42/159: 26.4%);
- d). Una, que afecta a la 2ª intracelular y primera transmembranal (1/159: 0.6%);
- e). Para las porciones *extracelulares* casi un tercio (51/159: 32.1%);
- f). Aún no bien definida la porción afectada, en casi el 2% (3/159: 1.9%);
- g). Finalmente, la porción 3' parece tener la menor cantidad (2/159: 1.3%).

Más de la mitad de las mutaciones detectadas (57%) tienen un efecto recesivo y solo el 6% dominante; al menos la cuarta parte (25%) se consideran polimorfismos (variantes con una frecuencia mayor al 1% en la población, e inocuas) y el resto se encuentra bajo estudio (Cuadro No. 2.2.2.)

Algunas familias con sordera no muestran mutaciones en *GJB2* o las tienen en solamente un alelo, lo que sugiere la presencia de mutaciones en otros genes de esa u otra región.

Cuadro No. 2.2.2.

MUTACIONES EN GJB2, SITIOS Y EFECTOS CLINICOS EN SNSNS

DOMINIO	MUTACIONES	n	EFECTO	AUTORES y AÑO del reporte	*
5' UTR	Exon 1-493del10, -3558TaC, C/Ta-15	3	POLIMORF→E	Houseman 2001, Shahin (pc), Zariwala (pc)	
IC1	M1V(p.0), T8M, 31del38, 31del14, G12V, 30delG, 35insG, 35delG, K15T, 51del12insA, S19T, I20T, R32C, R32L, R32H	15	recesivo	Green 1999, Denoyelle 1997 y 99, Estivill 1998, Kenna 2001, Murgia 1999, Rabionet 2000, Iliades 2002, Zelante 1997, Bradshaw 2002(pc), Sobe 2000, Loffler 2001	**
	G12R, S17F	2	SINDROMICO DOMINANTE	Richard 2002	
IC2	V95M, Y97X, 290-291insA, H100Y, H100L, 299-300delT, 302del3, E101G, 310del14, 312del14, 314del14, 333-334delAA, S113R, delE120, K122I, Q124X, R127H, W133X, Y136X, S139N	20	recesivo	Kelley 1998, Perroni (pc), Mustapha 2001, Green 1999, Primignani (pc), Abe 2000, Mueller 1999, Jun 2000, Denoyelle 1997 y 99, Scott 1998, Seman 2002(pc), Fuse 1999, Marlin 2001	
	T123N, E129K	2	No conocido	Park 2000, Kenna 2001	
	R127H, R104R, E114G, T123A, I128I	5	POLIMORF→E	Estivill 1998, Meyer 2003(pc), Fuse 1999, Richard 1998, Zelante 1997	
	R98Q, 313-314delAA, 314delA, 360delG, T123N, R127C, E129K	7	POLIMORFISMO	Green 1999, Dzhemileva 2003, Park 2000, Hilbert (pc), Kenna 2001	
IC3	N206S, 631delGT, L214P, 645-648delTAGA	4	recesivo	Kenna 2001, Kelley 1998, Hamelmann 2001, Prasad 2000	
	K224Q	1	POLIMORFISMO	Antonjadi 2000	
TM1	W24X, V37I	2	recesivo	Kelsell 1997, Kelley 1998	
	V27I, I30I, M34T	3	POLIMORF→E	Kelley 1998, Zelante 1997, Feldman 2003	
TM2	W77R, W77X, 235delC, L79P, Q80X, Q80P, Q80R, I82M, V84L, S85P, A88S, L90V, L90P, 269insT, M93I	15	recesivo	Carrasquillo 1997, Kelsell 1997, Fuse 1999, Hammelman 2001, Hutchin (pc), Hilbert (pc), Uyguner 2003, Kupka 2002, Kelley 1998, Park 2000, Frei 2002, Lynne (pc), Murgia 1999, Denoyelle 1999	*
	V84A	1	No conocido	Park 2000	*
	Q80Q, F83L, L89L	3	POLIMORF→E	Feng 2002, Scott 1998, Zelante 1997	
	V84A, S85Y	2	POLIMORFISMO	Park 2000, Dzhemileva 2003	*
TM3	R143Q	1	Dominante	Loffler 2001	
	R143W, E147K, E147X	3	recesivo	Brobby 1998, Murgia (pc), Vijaya 2003 (pc)	
	Y155X	1	No conocido	Loffler 2001	
	V153I	1	POLIMORF→E	Hilbert (pc)	
	Y155X	1	POLIMORFISMO	Loffler 2001	
TM4	C202F	1	Dominante	Morle 2000	
	S199F, 605ins46, I203K	3	recesivo	Green 1999, Yuge 2002, Hammelman 2001	
	F191L, A197S	2	No conocido	Feng 2002, Hamelmann 2001	
	I203T	1	POLIMORF→E	Kudo 2000	
	F191L, A197S	2	POLIMORFISMO	Feng 2002, Hamelmann 2001	
TM1+IC2	V27I+E114G	1	recesivo	Pandya 2001 (s/ publicar)	*
EC1	Del E42, W44S, W44C, R75Q	4	Dominante	Rouan 2001, Gasparini, Denoyelle 1998, Rabionet	
	A40E, A40G, W44X, G45E, E47X, E47K, 167delT, Q57X, 176-191del16, C64X, Y65X	11	recesivo	Perroni (pc), Sironi (pc), Green 1999, Abe 2000, Denoyelle 1997, Prasad 2000, Zelante 1997, Wilcox 1999, Kudo 2000, Roux (pc), Meyer 2003 (pc), Estivill 1998	*
	N54I	1	No conocido	Feng 2002	
	D50N, N54K, G59A, D66H, R75W, R75Q	6	SINDROMICO DOMINANTE	Richard 1998, 2001 y 02, Heathcote 2000, Maestrini 1999, Uyguner 2002	
	A40A, S72C	2	POLIMORF→E	Rabionet (no publicado), Park 2000	
	N54I, H73R	2	POLIMORFISMO	Feng 2002, Zariwala (pc)	
EC2	M163L, D179N, R184Q	3	Dominante	Fialho 2003, Primignani 2002, Hammelman 2001	
	469delG, 486insT, R165W, 504insAAGG, 509insA, 509del14, 515del17, W172X, C174R, P175T, V178A, R184W, R184P, S72delT	14	recesivo	Mueller 1999, Antonjadi et al (pc), Rickard 2001, Lin 2001, Denoyelle 1997 y 99, Perroni (pc), Sartorato (pc), Hamelmann 2001, Wilcox 2000, Murgia 1999	
	M163V, A171T	2	No conocido	Marlin 2001, Lin 2001	
	G160S, C169Y, V182V, V190V	4	POLIMORF→E	Scott 1998, Murgia (pc), Hicks (pc)	
	M163V, A171T	2	POLIMORFISMO	Marlin 2001, Lin 2001	
None	IVS1+1 G>A, -3170G>A	2	recesivo	Green 1999, Denoyelle 1999	
	IVS1-12C>T	1	No conocido (PM)	Roux (pc)	
3' UTR	C/Ta682, C/Ta765	2	POLIMORF→E	Rabionet(no publicado)	
IC + TM + EC (0+) 43 + 29 (+1) + 41 + 3 (+0) = 117 D: 9 (8%), r: 90 (77%), Nc: 10 (9%), SD: 8 (7%) (74 %) IC + TM + EC (3+) 5 + 8 (+0) + 6 + 0 (+2) = 24 POLIMORFISMOS ASOCIABLES A ENFERMEDAD (15 %) IC + TM + EC (0+) 8 + 5 (+0) + 4 + 1 (+0) = 18 POLIMORFISMOS (11 %) TODAS : (3+) 56 + 42 (+1) + 51 + 4 (+2) = 159 D:9 (6%), r:90 (57%), Nc:10 (6%), SD: 8(5%), PME:24 (15%), PM:18 (11%)					

NOTAS.- No hay polimorfismos para IC1. Para la sumatoria, 5'UTR va con IC: (x+) Σ+ etc. y 3'UTR con EC: Σ+ (+x). El asterisco (*) indica la mutación (o semejante) en SNSNS.

FUENTE: Estivill Xavier, Gasparini Paolo: Connexins and deafness. <http://davinci.crg.es/deafness/> (Refs. Nos. 9 y 60).

2.3.2. EL GEN *GJB6*

GJB6 (Figura No. 2.3.3.) para *Conexina 30*, está localizado contiguo a *GJB2* (en 13q12.11) y muestra expresión en la cóclea del ratón.

Figura No. 2.3.3.

SECUENCIA DEL GEN *GJB6* (para proteína *Conexina 30*)

[Gen *GJB6*, variante 1; DNA: 0.79kb; NT 024524; mRNA: 786bp; NM 006783; CDS: 786bp; NP 006774]*

EXON 1 786 bp

```
gggcattccttttcagaaaacctcagactagcagggcagggagttgaagttgtaaagtat
cacagcctaccttaaaataaagttggcttcagctctgtaatatcaccgtgtcactttcca
aggcctcttccactaataaacctttgcccacttttgctctgtttagggataaaccagcgca
ATGGATTGGGGGACGCTGCACACTTTCATCGGGGGTGTCAACAAACTCCACCAGCATC
GGGAAGGTGTGGATCACAGTCATCTTTATTTCCGAGTCATGATCCTCGTGGTGGCTGCC
CAGGAAGTGTGGGTGACGAGCAAGAGGACTTCGTCTGCAACACACTGCAACCGGGATGC
AAAAATGTGTGCTATGACCACTTTTTCCCGGTGTCCACATCCGGCTGTGGGCCCTCCAG
CTGATCTTCGTCTCCACCCAGCGCTGCTGGTGGCCATGCATGTGGCCTACTACAGGCAC
GAAACCACTCGCAAGTTCAGGCGAGGAGAGAAGAGGAATGATTTCAAAGACATAGAGGAC
ATTA AAAAGCAGAAGGTTCCGGATAGAGGGTTCGCTGTGGTGGACGTACACCAGCAGCATC
TTTTTCCGAATCATCTTTGAAGCAGCCTTTATGTATGTGTTTTACTTCCTTTACAATGGG
TACCACCTGCCCTGGGTGTTGAAATGTGGGATTGACCCCTGCCCAACCTTGTGACTGC
TTTATTTCTAGGCCAACAGAGAAGACCGTGTACCATTTTATGATTTCTGCGTCTGTG
ATTTGCATGCTGCTTAACGTGGCAGAGTTGTGCTACCTGCTGCTGAAAGTGTGTTTTAGG
AGATCAAAGAGAGCACAGACGCAAAAAATCACCCCAATCATGCCCTAAAGGAGAGTAAG
CAGAATGAAATGAATGAGCTGATTTAGATAGTGGTCAAAATGCAATCACAGTTTCCCA
AGCTAA
acatttcaaggtaaaatgtagctgcgtcataaggagacttctgtcttctccagaaggcaa
taccaacctgaaagttccttctgtagcctgaagagtttgtaaatagactttcataataaat
agacacttgagttaactttttgtaggatacttgctccattcatacacaacgtaatcaaat
```

*DNA: Desoxyribo Nucleic Acid, 0.790 kilobases (790 bases nitrogenadas); mRNA: Messenger Ribo Nucleic Acid, 786basepair (786 pares de bases nitrogenadas); NM: Number of Markers; CDS: Complete Data Sequence (Secuencia completa de datos), 786bp (ya señalado); NP: Number of Polypeptide (número del polipéptido). DE: genatlas.medicine.univ-paris5.fr/13/html/GJB6_1.html En **negritas**, lo traducible, con señales de inicio y terminación; en minúsculas y **gris**, lo no-traducible.

2.3.2.1. MUTACIONES EN *GJB6*:

Contrasta la panorámica del gen anterior respecto al gen *GJB6* que codifica para la proteína *Cx30*: sus mutaciones conocidas son n=10 (el 6.3% del número de las mutaciones para el gen *GJB2*) y de ellas la mitad son consideradas como polimorfismos (no relacionadas a patología o “benignas”); del resto, las *recesivas* son la mitad de las consideradas *dominantes* y otro tanto de éstas son *SD* –sin datos– (Cuadro No. 2.2.3.)

Hay al menos N=46 polimorfismos proteicos por cambio de aminoácidos en *Cx26*, de las cuales solamente en ocho (*p.M34T*, *p.R104R*, *p.I128I*, *p.V153I*, *p.G160S* y *p.M163V*) se conoce su frecuencia; para *Cx30* hay N=6, ninguna con frecuencia descrita (La *Cx31* tiene N=12, de las que solamente en tres, *no* se conoce la frecuencia).

[En 1999 Grifa et al. identificaron una mutación sin sentido en una familia con sordera dominante a pesar de la variación fenotípica y se demostró por estudios en *Xenopus Laevis* que la mutación *p.T5M* de *GJB6* tiene un efecto dominante negativo. En 1994 Chaib et al. encontraron en una numerosa familia francesa con sordera dominante pre-lingual, ligamiento a 13q12 (*DFNA3*), la misma región mapeada para *DFNB1* que resultó ser *GJB6*. En el año 2001, Lerer et al. encontraron una delección del exón 1 de *GJB6* causante de sordera en 7 pacientes de 4 familias portadoras de otra mutación recesiva en el gen *GJB2* en *trans*, y en 2002 Pallares et al. encontraron otra mutación similar; y otros autores simultánea o posteriormente (Del Castillo et al; Estivill X y Gasparini P) encontraron más casos en pacientes de origen español o francés (Refs. Nos. 9, 41 y 60)].

Cuadro No. 2.2.3.

MUTACIONES EN GJB6, SITIOS Y EFECTOS CLINICOS EN SNSNS

DOMINIO	MUTACIONES	n	EFECTO	AUTORES y AÑO del reporte	*
IC1	T5M	1	Dominante	Grifa 1999	
	G11R	1	HED		
IC2	L163L	1	Polimorfismo	Kelley 1999	
IC3	-	-	-	-	-
TM1	A39A: T>C117	1	Polimorfismo	Kelley 1999	
TM2	A88V	1	HED		
TM3	S139G: A>G415	1	Polimorfismo	Kelley 1999	
TM4	S199T: T>A595	1	Polimorfismo	Kelley 1999	
GJB2+GJB6	Del (GJB6-D13S1830) 140kb	1	Trans recesiva	Lerer 2002, Pallares-Ruiz 2002, Del Castillo 2002	
EC1	63delG	1	Dominante	Pandya (pc)	
	L132L: G>A396	1	Polimorfismo	Gabriel 2001	
EC2	-	-	-	-	-
None	-	-	-	-	-
IC + TM + EC		2 + 1 (+1) + 1 + 0 =	5	D: 2 (40%), r: 1 (20%), Nc: 0 (0%), SD: 2 (40%)	
IC + TM + EC		1 + 3 + 1 + 0 =	5	POLIMORFISMOS (50%)	
TODAS:		3 + 4 (+1) + 2 + 0 =	10	D: 2 (20%), r: 1 (10%), Nc: 5 (50%), SD: 2 (20%)	

D: efecto dominante; R: efecto recesivo; Nc: efecto no conocido; SD: Sin datos HED: Ligadas a patología

FUENTE: Estivill Xavier, Gasparini Paolo: Connexins and deafness. <http://davinci.crg.es/deafness/> (Refs. Nos.9 y 60).

2.4. ESTE ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO

Clásicamente un ESTUDIO GENETICO ya sea de una persona (*paciente*) o de un conjunto de personas (*población*), se refiere a la caracterización que de ella(s) se hace para conocer desde sus rasgos aparentes (*fenotipo*) hasta su constitución heredada individual (*genotipo*) y colectivamente (*genoma* propiamente dicho) fisiológica o patológicamente y bajo qué circunstancias (*diátesis, género, edad y medio ambiente*) se evidencia(n); si ha(n) sorteado o no adversidad y tamizaje (*fuerzas selectivas*); de quienes otros, trascendiendo a la propia familia, también tiene herencia (*mestizaje*); qué tanto representa ésta en su propio acervo y del colectivo al que pertenece; qué tanto se parece(n) biológicamente a los demás y a otros lejanos; y qué tanto el entorno bio-psico-social le afecta (*epidemiología y usos y costumbres sociales* trascendentes). Aunque suele nacer como '*Historia Clínica*' le transdisciplina y rebasa, como a otros muchos estudios médicos; su radio de acción mínimo es trigeracional (progenitores, caso y hermandad, descendientes) y llega a conocer al 'caso' muy más profundamente. Por eso tiene también relevancia en otras disciplinas y campos del saber y del actuar.

Una población *censal* es la total que, al momento del censo y sin consideración de nacionalidad, tiene su residencia habitual en alguna de las entidades federativas del país (INEGI/ CONAPO); para caracterizarle se disecciona según datos de la(s) variable(s) de interés particular, previamente recopilados. Una población *mendeliana* son los individuos que pueden aparearse entre sí compartiendo el mismo conjunto de genes transmitidos de generación en generación según las leyes de la herencia (Dobzhansky T, 1951; en Ref. No. 24); para caracterizarle se consideran modelo(s) de herencia; fuerzas selectivas [mutación, migración, selección natural y mestizaje]; estructura demográfica; variaciones geográficas; epidemiología; y factores sociales influyentes.

La población de interés, es la mexicana "sorda" (usualmente desde el nacimiento) neurosensorial no-sindrómica. De ella trata este estudio genético.

3.

**PLANTEAMIENTO Y
JUSTIFICACION**

Sub - INDICE de

		Pag.
3.	PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION	37
3.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA INVESTIGADO	39
3.2.	JUSTIFICACION DEL PROYECTO REALIZADO	40

3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA INVESTIGADO

La SORDERA es la tercera causa de discapacidad en la República Mexicana y la única mejor y más tempranamente diagnosticable; para el tipo neurosensorial, el Programa TANIT ha sido una buena opción aunque requiere de datos genéticos para realizar adecuaciones por zonas o regiones poblacionales y geográficas para la atención del problema y perfilar mejor la Epidemiología. La *básica* o *clásica* tiene como objetivo ‘comprender los factores relacionados con las enfermedades en las poblaciones’; y la *clínica*, ‘mejorar la decisión en la valoración del riesgo, búsqueda de causas, tratamiento y pronóstico de un paciente o grupo de pacientes’; ambas, lo preventivo (Refs. Nos. 7, 96 y 132). Así, debieran considerarse los niveles de prevención para incidir en Programas de Salud: *primario* (si control de incidencia); *secundario* (si control de prevalencia o duración en casos); y *terciario* (si control del espectro y/o gradiente sin afectar duración) (Ref. No. 96).

Aunque se anotan ocasionalmente otros hallazgos que permiten conocer si la sordera es parte de algún síndrome, no todas las sorderas ni todas las neurosensoriales forman parte de síndromes (hereditarios o no). Así, es relevante perfilar mejor a la sordera neurosensorial no sindrómica (SNSNS) para mejor comprensión de éste y otros tipos de sordera.

Por el gran impacto que posee al incidir en la comunicación y aprendizaje, su detección temprana y estimado de portadores de carga hereditaria es importante ya que en la SNSNS se manifiestan todos los patrones de herencia, el conocimiento de etiología, patrón de herencia y genotipos de afectados, es necesario para impartir el asesoramiento genético; además, necesario para conocer la historia natural del padecimiento, y tratamiento (Refs. Nos.3, 10, 24-25, 47, 64, 73, 78, 80, 96, 113, 122-125, 132, 134, 146, 158, 160, 163, 176-177, 183, 187, 188).

Concomitantemente, las perspectivas demográficas del problema deben considerarse para la(s) siguiente(s) generación(es): Si en una población las tasas de *mortalidad* y de *natalidad* son altas, la población tiene un crecimiento mínimo; cuando la segunda se mantiene alta y la primera disminuye, la población crece y se dice que se encuentra en *transición demográfica*; cuando las dos se mantienen bajas, nuevamente la población no aumenta aunque se mantiene numéricamente mayor (Ref. No. 110). El *reemplazo poblacional* se refiere a la *sustitución de elementos demográficos (personas) de una generación a otra* que permite por ello ponderar el posible crecimiento poblacional en la siguiente generación. Siguiendo ésto, la población (al caso, la pareja progenitora de los casos índice) se encuentra a *nivel de reemplazo* cuando la descendencia en su primera generación filial (F_1) tiene dos miembros, pues son dos los progenitores en cuya situación la ‘población’ se mantiene estable, no crece (pero los genes se difunden); está por *debajo* del nivel de reemplazo si solo tienen a un descendiente (varón o mujer), en cuya situación la población decrece pudiendo llegar a la extinción y favoreciendo la “*deriva génica*”; está por *arriba* del nivel de reemplazo si tienen más de dos descendientes, independientemente del género de los mismos y en cuya situación tendrá crecimiento (pudiéndose encontrar también “*efectos de fundador*”). Así, en las curvas de crecimiento poblacional y transpolando a las familias por entidad federativa, cada una de estas podrá estar en situación pre, post o transicional en cuanto al crecimiento demográfico (al caso, de “*difusión*” de genes para sordera neurosensorial no-sindrómica). El análisis de las genealogías familiares y su nivel de reemplazo podría predecir si la patología “*hipoacusia/sordera*” podría disminuir, aumentar o mantenerse como ahora se encuentra en la siguiente generación (al menos, en los próximos 20 o 25 años) en las entidades federativas y el país. Esta es la importancia de conocer al ‘*nivel de reemplazo*’.

3.2. JUSTIFICACION DEL PROYECTO REALIZADO

La República Mexicana es un país pluriétnico y multicultural, predominantemente “mestizo” con ancestros amerindios, europeos españoles y africanos (y de otros menos relevantes para la poza génica poblacional); entre los descendientes de sus poblaciones fundadoras (asiáticas e hispánicas) hay sordera neurosensorial no sindrómica (Refs. Nos. 1, 2, 6, 15-19, 27, 28, 37-40, 44, 48-52, 58, 63, 64, 70, 71, 76, 77, 88, 91-94, 105, 106, 108, 110-114, 117, 119, 133, 136, 138, 141, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 166, 168, 178, 180, 182, 184, 185 y 188), y por no haber muchos informes publicados sobre ésta población de México (Refs. Nos. 6, 88 y 113).

La atención de la discapacidad tiene referentes nacionales e internacionales: La Ley General de las Personas con Discapacidad establece su derecho a servicios públicos para la atención de su salud y rehabilitación integral e indica que las autoridades de Salud en sus respectivos ámbitos, realicen acciones para diseñar, ejecutar y evaluar programas para la orientación, prevención, detección, estimulación temprana, atención integral y rehabilitación para las diferentes discapacidades.

Se atribuye al Consejo Nacional para las Personas con Discapacidad (CONADIS) el establecimiento de una política de Estado en la materia para promover, apoyar, fomentar, vigilar y evaluar las acciones, estrategias y programas derivados, a través de la Coordinación del *Programa Nacional para el Desarrollo de las Personas con Discapacidad* (Programa PRONADDIS 2009-2012) (Refs. Nos. 10, 171 a 174). De éste Programa se derivó el específico ‘*Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana*’ (TANIT) que reconoce a la hipoacusia como un defecto más frecuente que el síndrome de Down y la PCI, con prevalencia de 1 a 3 en 1,000 recién nacidos y comprende entre otras acciones, la detección del gen *GJB2* (de la *conexina26*); el Programa es nacional y forma parte del ‘*Seguro Popular*’.

La PREGUNTA DE INVESTIGACION fue: “¿Cuál es la distribución geográfica de las afecciones en los genes *GJB2* y *GJB6* (codificadores de *conexinas 26* y *30*, responsables en hasta 80% de sorderas hereditarias) en pacientes con sordera neurosensorial no-sindrómica en distintas regiones de la República Mexicana?”

La HIPOTESIS (no indispensable pues este estudio es un *Escrutinio*) fue: “*La SNSNS por alteraciones en los genes GJB2 y GJB6 (Cx26 y Cx30), no tiene distribución geográfica uniforme*”.

4.

OBJETIVO(S)

4. OBJETIVO(S)

4.1. OBJETIVO GENERAL

Detectar las alteraciones génicas de *GJB2* y *GJB6* para Sordera Neuro-Sensorial No-Sindrómica (SNSNS) en población de distintas regiones geográficas del país.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar genotipos de afectados por SNSNS debido a mutaciones en *GJB2* o *GJB6* y su distribución en distintas regiones geográficas del país

Caracterizar genéticamente a la población estudiada

4.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer la geografía de la discapacidad auditiva

Conocer los patrones clínicos de la herencia en SNSNS debida a mutación en *GJB2* o *GJB6* en las regiones estudiadas

Conocer la estructura poblacional e identificar posibles fuerzas selectivas actuantes, presentes o pasadas

Perfilar mestizaje (tipos, proporciones) y equilibrio genético

Comparar aspectos históricos y demográficos, así como los bio/ psico/ sociales de los estudiados

Ponderar las pérdidas auditivas según alteraciones génicas encontradas

5.

METODOLOGIA

Sub - INDICE de

		Pag.
5.	METODOLOGIA	43
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.1.1.	EL UNIVERSO DE TRABAJO: 'LA GEOGRAFIA DE LA SORDERA'	45
5.2.	CRITERIOS DE SELECCION	47
5.2.1.	CRITERIOS DE INCLUSION	47
5.2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSION	47
5.2.3.	CRITERIOS DE ELIMINACION	47
5.3.	LA MUESTRA	47
5.3.1.	SELECCIÓN DE LA MUESTRA	47
5.3.1.1.	CUANTOS	47
5.3.1.2.	CUALES	47
5.3.1.3.	DE DONDE	48
5.4.	PROCEDIMIENTOS	49
5.4.1.	PROCEDIMIENTOS CLINICOS	49
5.4.2.	PROCEDIMIENTOS PARA-CLINICOS	49
5.4.2.1.	EL TRAZO AUDIOMETRICO	50
5.4.2.2.	TOMOGRAFIA DE OIDO INTERNO	51
5.4.2.3.	LOS APELLIDOS, INSTRUMENTO EN GENETICA POBLACIONAL	52
5.4.2.4.	CLASIFICACION DE CO-MORBILIDAD DE LAS GENEALOGIAS	53
5.4.2.5.	METODOLOGIA PARA ANALISIS DE ANTICUERPOS α -TORCH	53
5.4.2.6.	COMPARATIVA DE SECUENCIAS SILVESTRES <i>GJ2</i> y <i>GJB6</i>	55
5.4.3.	TECNICAS DE LABORATORIO CLINICO	56
5.4.3.1.	SEROTIPIFICACION DE MARCADORES GENETICOS	56
5.4.3.2.	CUANTIFICACION Y ANALISIS DE ANTICUERPOS <i>Anti-TORCH</i>	56
5.4.4.	TECNICAS MOLECULARES	57
5.4.4.1.	EXTRACCION DE ADN	57
5.4.4.2.	SINTESIS Y DISEÑO DE OLIGONUCLEOTIDOS	57
5.4.4.3.	REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)	58
5.4.4.4.	ELECTROFORESIS DEL ADN, SECUENCIACION Y GENOTIPIFICACION	58
5.4.5.	PRUEBAS ESTADISTICAS	61
5.4.5.1.	CUENTA GENICA	61
5.4.5.2.	MEZCLA GENICA	61
5.4.5.3.	CAMBIOS PROPORCIONALES	61
5.4.5.4.	ASOCIACION ENTRE VARIABLES Y FACTORES DE RIESGO	61
5.4.5.5.	COMPARACION ENTRE PROPORCIONES	62
5.4.5.6.	COMPARACION ENTRE MEDIAS	62
5.4.5.7.	PRUEBA DE CONCORDANCIA	62
5.4.5.8.	AJUSTE DE BONFERRONI	62
5.4.6.	ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	63
5.5.	RECURSOS	64
5.5.1.	RECURSOS HUMANOS	64
5.5.2.	RECURSOS MATERIALES e INFRAESTRUCTURA	64
5.5.3.	RECURSOS FINANCIEROS	64

5.METODOLOGIA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Escrutinio comparativo, pro/retrolectivo, homodémico en cuanto al padecimiento y heterodémico en cuanto a las entidades federativas, analítico/descriptivo, transversal, aplicado, de riesgo mínimo, en familias con al menos un caso de sordera neurosensorial no sindrómica (SNSNS).

Dado que la discapacidad auditiva por sordera neurosensorial no-sindrómica (SNSNS) obedece generalmente a patrón hereditario (con mucho el autosómico recesivo) y que el motivo primero del estudio no fue predictivo sino diagnóstico y geográfico, se consideró determinar la posible prevalencia de la sordera más que el cálculo de 'estimaciones poblacionales' [Inicialmente se planteó muestreo nacional].

5.1.1. UNIVERSO de TRABAJO: 'LA GEOGRAFIA DE LA SORDERA'

Para la geografía de la discapacidad auditiva actual, representada por 1ª vez en el Mapa del Dr. Orvañanos (Ref. No. 144) por entidad federativa y censo nacional de población, se hizo recopilación y análisis de los datos en estos aspectos, del primero al último censo (1895 a 2010) (Refs. Nos. 44, 48-52, 91-94). Fueron útiles los censos II, III, IV, V, VI, XII y XIII (1900, 1910, 1921, 1930, 1940, 2000 y 2010).

Se determinaron los cambios proporcionales ['Y'] ocurridos en la *población general* (PG), la *población discapacitada* (PD) y la *población con sordera* (PS) para el lapso 1900-2010 en ocho *periodos intercensales*: 1. Censos II y III; 2. Censos III y IV; 3. Censos IV y V; 4. Censos V y VI; 5. Censos II y VI; 6. Censos VI y XII; 7. Censos XII y XIII; y 8. Censos VI y XIII.

Para conocer los cambios proporcionales ['Y'] entre grupos etarios distintos y ponderar las discapacidades "desde el nacimiento" como mencionan los Censos (y estimar presbiacusia), se formaron cuatro estratos etarios: 0-10, 11-15, 16-65 y ≥ 66 años y se determinaron los cambios proporcionales entre estos ocho *periodos intercensales*, buscando en ésto un reflejo de las dinámicas demográficas y diferencias entre las poblaciones de mayor y de menor edades.

Se hizo ponderación en *fenodemitipos* ('aspecto' demográfico) por censo en las proporciones de la población sorda (PS) en relación a la población general (PG) (PS:PG) otorgando 0, 1 o 2 puntos si la PS era menor, semejante o mayor a la PG respectivamente en discapacidad general y en la auditiva: La sumatoria máxima posible (16 puntos) fue el *denominador* y el *numerador* la sumatoria alcanzada por cada estado en cada censo. Los cocientes o *proporciones*, se jerarquizaron en doce estratos comparativos a las entidades federativas en prevalencia de la sordera entre los años 1900 y 2010. El recorrido fue de 0.9375 (Durango y Michoacán) a 0.0000 (Quintana Roo), valor este último explicable por haber sido el último 'Territorio' en ser declarado 'Entidad Federativa' al último cuarto del siglo XX (Cuadro No. 5.1.1.) Para comparativa y diferenciarla, se obtuvo también la discapacidad del lenguaje y de todas las discapacidades (ésta, como 'denominador').

Cuadro No. 5.1.1.

ORDEN DE FRECUENCIA DE REGISTROS DE SORDERA EN LOS ESTADOS

No. de Orden	PUNTOS	PROPORCION	ESTADOS	No. de Orden	PUNTOS	PROPORCION	ESTADOS
1°	15/16	0.9375	DURANGO MICHOACAN	17°	6/16	0.3750	OAXACA YUCATAN
3°	12/16	0.7500	CHIHUAHUA ZACATECAS NAYARIT DF	19°	5/16	0.3125	BAJA CALIF. NORTE GUANAJUATO PUEBLA VERACRUZ
7°	11/16	0.6875	SONORA MORELOS	23°	4/16	0.2500	BAJA CALIF. SUR QUERETARO CHIAPAS CAMPECHE
9°	10/16	0.6250	JALISCO COLIMA AGUASCALIENTES HIDALGO	27°	3/16	0.1875	NUEVO LEON
13°	9/16	0.5625	COAHUILA SINALOA SAN LUIS POTOSI GUERRERO	28°	2/16	0.1250	TLAXCALA
				29°	1/16	0.0625	TAMAULIPAS MEXICO TABASCO
			En recuadro las entidades federativas seleccionadas.	32°	0/16	0.0000	QUINTANA ROO

FUENTE: I a XIII Censos de Población de la República Mexicana 1900-2010 (Refs. Nos. 44, 48-52, 91-94).

Se hizo escrutinio en el *norte del país*, dado que eran las entidades más grandes territorial y numéricamente (>1/3 del territorio nacional: de Nayarit, Aguascalientes y San Luis Potosí a la frontera norte, son 13 entidades), comprendían a más de ¼ de los habitantes de la población nacional (31,278,300/112,336,538 habs.) y en solo 4/12 estratos no había alguna entidad federativa norteña: se tomaron a cinco.

Por razones administrativas (renovación/cambio de políticas y autoridades en el país) entre otras, el Programa TANIT no ha tenido desde septiembre 2012 guía y sede definidas, CONADIS pasó a otra Secretaría de Estado, etc. lo que constriñó planeación, actividades, presupuestos, etc. y se limitó el estudio a cinco entidades.

CASOS y CONTROLES: Los "CASOS" se reclutaron de tres diferentes poblaciones: 1. NEONATAL (a través del Programa TANIT); 2. ESTUDIANTIL (a través de centros o escuelas de educación especial/ especializada en problemas de audición desde nivel de pre-escolar en adelante); y 3. ADULTOS (pacientes con hipo/anacusia). Como controles, familiares no afectados y N=100 sujetos fenotípica y audiológicamente sanos (por audiometría), de Conservatorios de Música y voluntarios.

"ESTANDAR DE ORO": La genotipificación (principalmente de los genes *GJB2* y *GJB6*) y el estudio audiométrico para corroborar diagnóstico de hipoacusia neurosensorial.

5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.2.1. DE INCLUSIÓN:

- Padecer de hipoacusia/ sordera desde el nacimiento
- Audiometría con registro de sordera neurosensorial profunda
- Ser originario y residente de la entidad federativa por al menos 2 generaciones previas al caso índice
- Otorgar el consentimiento informado
- Proporcionar información familiar para elaboración de la genealogía
- Donar muestra de sangre para estudios

5.2.2. DE EXCLUSIÓN:

- Hipoacusia/ sordera secundaria a ototóxico(s)
- Presentar fenotipo sugerente de algún padecimiento o componente sindrómico

5.2.3. DE ELIMINACIÓN:

- Petición expresa a retirarse
- Tener estudio molecular, audiométrico o genealógico incompleto(s) o erróneo(s)
- Diagnóstico posterior de hipoacusia/ sordera componente de algún síndrome
- Problemática grave *en* e insoluble *por* los participantes (investigados, investigadores, población a la que pertenecen, etc.)

5.3. LA MUESTRA

5.3.1. CUANTOS (CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA)

Considerando un estudio 'clásico' de *casos y controles*, *riesgo relativo* clínicamente relevante (≥ 3.0) y potencia (95%), el programa *Epistat*[®]: dio **N= 95** (Cuadro No.5.1.2.)

Cuadro No. 5.1.2.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA ACORDE A LA POTENCIA Y RIESGO

POTENCIA (%) y 'n' para significancia clínica (OR \geq 3.0)		
Potencia	OR2 (<i>oddsratio</i> de '2')	OR3 (<i>oddsratio</i> de '3')
70,0	n= 108	n= 46
75,0	n= 121	n= 52
80,0	n= 137	n= 58
85,0	n= 156	n= 66
90,0	n= 182	n= 77
95,0	n= 225	n= 95

NOTA.- Se considera de relevancia clínica un riesgo relativo (*'odds ratio'*) mayor o igual a "3" (tres), pues indica que el individuo que tiene o que está ante ese o esos factor(es) de riesgo, tiene al menos tres veces más probabilidad que la población, a padecer la problemática que tal(es) factor(es) de riesgo propician. La potencia (estadística) se refiere al poder para discriminar o diferenciar resultados o comparaciones entre dos o más variables con la suficiente claridad y demostración matemática (al caso, entre poseer o no mutaciones y padecer o no sordera neurosensorial no-sindrómica).

Finalmente, aceptando una posible pérdida máxima de 15% (como suele considerarse en estudios donde el *laboratorio* participa), se consideró que el tamaño suficiente de la muestra debía quedar entre N=109 y N=81 *casos/ propositi*.

5.3.2. CUALES

Se incluyeron de acuerdo a los criterios mencionados antes.

5.3.3. DE DONDE

Con los resultados del análisis geográfico-censal de los estratos según sordera de las entidades federativas, se optó por Durango, Sonora, Coahuila, Tamaulipas y Michoacán (éste último no es norteño pero sí uno de los dos más afectados). En las otras entidades norteñas (Californias Norte y Sur, Chihuahua, Nuevo León, Sinaloa, etc.) no se tuvieron las condiciones necesarias y se ajustó a un estado “sí” y otro “no”.

Las seleccionadas, están en los extremos e intermedio y no son contiguas geográficamente; comprenden a más de 1/8 de la población nacional (13.05%) y a más del 10% de la población discapacitada por sordera (la relación *sordera : lenguaje*, es de 1 : 0.60 (Cuadro No. 5.1.3.)

Cuadro No. 5.1.3.

REGIONES o ENTIDADES FEDERATIVAS SELECCIONADAS PARA ESTUDIO DE LA SNSNS

Entidad Fed.	POB. TOTAL	Prop.	DISCAP.	ESCUCHAR	Prop.	Prop. E Nacional	n/N	Hablar Prop.	H:E
MICHOACAN	4,351,037	0.03870	212,874	24,592	0.11550	0.04932	10/0	0.08490	0.74
DURANGO	1,632,934	0.01450	84,808	8,575	0.10111	0.01720	4/15	0.07781	0.77
SONORA	2,662,480	0.02370	119,866	11,522	0.09610	0.02310	6/3	0.08790	0.91
COAHUILA	2,748,391	0.02450	122,185	13,425	0.10987	0.02690	6/2	0.08090	0.74
TAMAULIPAS	3,268,554	0.02910	130,765	12,256	0.09370	0.02460	7/17	0.09100	0.97
<i>Seleccionadas:</i>	<i>14,663,396</i>	<i>0.13053</i>	<i>670,498</i>	<i>70,370</i>	<i>0.10495</i>	<i>0.14112</i>	<i>33/ 37</i>	<i>0.08500</i>	<i>0.60</i>
La República :	112,336,538	1.00000	4,527,784	498,640	0.11013	1.00000	272/347	0.08868	0.81

FUENTE: XIII CENSO GENERAL DE POBLACION Y VIVIENDA, 2010 (Ref. No. 65); " n/N": A estudiar/ Estudiados por TAN en 2010. **Estados** que tienen mayor proporción de sordos, dada su población (Prop. Vs. Prop. E Nacional).

Durante el desarrollo del proyecto se presentaron situaciones imprevistas que motivaron compensar ‘diferimientos’ para la genotipificación (n=21 casos de Sonora). Para completar el tamaño mínimo de la muestra y porque cumplían *a priori* los criterios de inclusión sin conflictos de interés, legales ni éticos, se tomaron alícuotas de n=31 pacientes (como sustitutos de Sonora) que habían acudido a consulta al Servicio de Genética del Hospital General de México ‘Dr. Eduardo Liceaga’ en fechas diversas o referidos de otros Servicios para diagnóstico molecular y/o asesoramiento genético cuyas procedencias fueron de estados vecinos a los estudiados u otros norteños, del occidente o centro del país (Sinaloa, Chihuahua, Querétaro, Guanajuato y zona conurbada del DF). Se siguió el mismo protocolo (excepto en indagar sobre apellidos ancestrales más allá de la 2ª generación) y los mismos pasos para estudios moleculares. No fueron serotipificados para marcadores en los sistemas ABO, Rh, Duffy ni MN; tampoco en titulación contra agentes TORCH (lo que no afecta para el objetivo del estudio). Así, se llegó al total de lo calculado (N=95 propositi/ familias).

Para integrar un grupo CONTROL se pensó en quienes, atribuiblemente, poseen excelente audición: músicos de Conservatorio. Por mayor accesibilidad, se consideraron el Conservatorio ‘Las Rosas’ A.C., fundado en el Siglo XVIII y la Escuela Popular de Bellas Artes de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH), ambas de la ciudad de Morelia Michoacán, Sede de los ‘*Festivales Internacionales de Música*’.

5.4. PROCEDIMIENTOS

5.4.1. PROCEDIMIENTOS CLINICOS

Se programaron “giras clínicas” a los Servicios de Audiología/ Foniatría/ Otorrinolaringología de los hospitales sede o de referencia del TANIT (Programa federal) para exposición del proyecto, anuencia de las autoridades sanitarias (que incluyó la aprobación local del *Consentimiento Informado*), y una vez comprobada la aceptación a participar y firma del documento fedatario, revisión de los pacientes y familiares, elaboración de genealogía y toma de muestras.

De las genealogías se extrajeron los datos para conocer el patrón clínico de herencia, la co-morbilidad y la procedencia geográfica ancestral mediante apellidos, guardando absoluta confidencialidad. Se analizó cada genealogía y se consideró solo a la nuclear del caso índice; se consignaron en caso de existir, medias hermandades.

En la hermandad de consanguíneos al caso índice, se consideró al número de integrantes y al género de cada uno, particularmente cuando en dicha hermandad solo había dos integrantes (al menos un caso de sordera neurosensorial no sindrómica o SNSNS), para ubicar a la familia en su nivel de reemplazo poblacional.

Aunque previamente a la incorporación al estudio algunos participantes *casos* ya habían sido revisados por su(s) médico(s) tratante(s) como audiólogo, otorrinolaringólogo, pediatra, genetista, etc. y habían sido considerados como casos no sindrómicos, el investigador clínico doctorando examinó personalmente a todos y cada uno de los participantes (incluyendo los familiares de los *casos índice*) para ratificar y/o descartar signo alguno de componentes sindromáticos corroborando la simetría, implantación, configuración y permeabilidad del pabellón auricular/ oído externo y cumplir así con los criterios de inclusión pre-establecidos de acuerdo a observación directa y exploración física completa [Al reclutamiento fueron excluidos n=9 por síndrome de Waardenburg, QT Largo, Pendred, Down o algún otro no bien diagnosticado (de Michoacán, Durango, Sonora y Coahuila)].

Confirmado el diagnóstico, se tomaron muestras de sangre a pacientes, hermanos y progenitores (igual a los otros controles). Se estimó un tiempo de recolección de muestras/ estudio de 1½ a 2 años, dadas las condiciones de inseguridad que se padecen en el país, y mayor conflictividad en casi todas las entidades de interés.

Mediante la metodología descrita, se la invitación/ selección al grupo CONTROL: A todos, previo consentimiento informado, se les realizaron los mismos estudios (genealogía y análisis de apellidos, serotipificaciones y audiometrías).

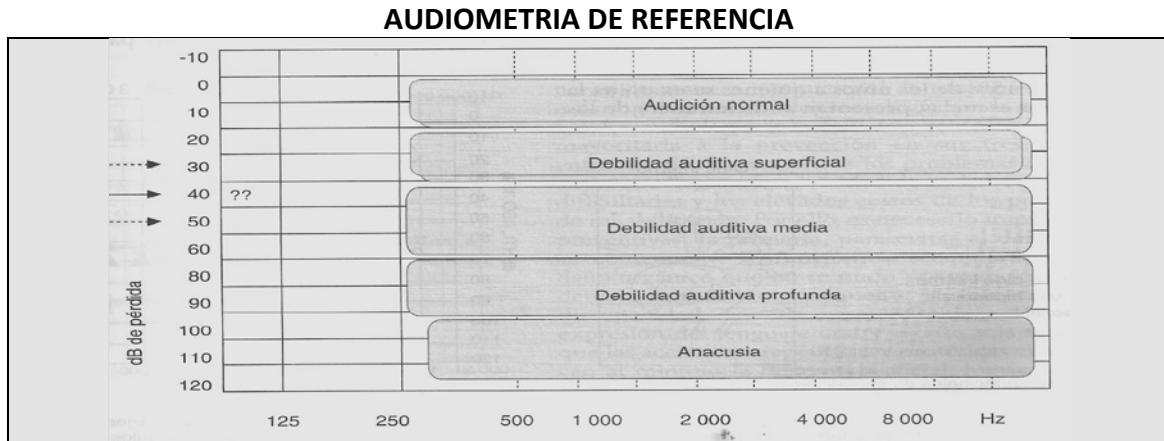
5.4.2. PROCEDIMIENTOS PARACLINICOS

Personal capacitado técnicamente (Audiólogos de los centros de referencia del Programa TANIT o de centros semejantes), realizaron previamente y/o al momento de participar, la *audiometría*, estudio audiológico por excelencia (“*gold standard*”) para diagnosticar y confirmar la hipoacusia/ sordera:

5.4.2.1. EL TRAZO AUDIOMÉTRICO (AT):

Se utilizó la ‘Clasificación Cuantitativa de las Pérdidas Auditivas Periféricas’ según trazos de referencia (Figura No. 5.1.1.); para el ‘Trauma Acústico’ (principalmente en los músicos CONTROLES) los 6,000 hertz fueron el punto de corte.

Figura No. 5.1.1.



AUDIOMETRIA DE REFERENCIA, TOMADA DE: Berruecos Villalobos Pedro, Figura 12-4: Clasificación cuantitativa de las pérdidas auditivas periféricas, p.109 (Ref. No. 10).

La **Clasificación Cuantitativa de las pérdidas auditivas periféricas** (Figura No. 5.1.2.) es la referencia para comparación con prototipos reales de audiciones normales y patológicas. Se promedian los umbrales mínimos de la frecuencia en las que se encuentra la mayoría de los sonidos del lenguaje (0.5, 1, 2 y 3 kHz) para establecer la relación entre audición y lenguaje. Otra razón, es que para efectos de seguimiento o investigación, permite comparar resultados de un mismo paciente a través del tiempo, entre éste y otros, o los de un grupo con otros grupos utilizando los mismos parámetros.

Figura No. 5.1.2.

CLASIFICACION CUANTITATIVA DE LAS PERDIDAS AUDITIVAS PERIFERICAS

Decibel y escala decibelimétrica					
	dB	Log	Unidades	Comparación	
Audición normal	0	-	0	0 mm	
	10	1	10	1 cm	
	20	2	100	1 dm	
D.A.S.	30	3	1 000	1 m	
	40	4	10 000	10 m	
	50	5	100 000	100 m	
D.A.M.	60	6	1 000 000	1 km	
	70	7	10 000 000	10 km	
	80	8	100 000 000	100 km	
D.A.P.	90	9	1 000 000 000	1 000 km	
	100	10	10 000 000 000	10 000 km	¼ M.T.
	110	11	100 000 000 000	100 000 km	2 ½ V.T.
Anacusia	120	12	1 000 000 000 000	1 000 000 km	25 V.T.

TOMADA DE: Pedro Berruecos Villalobos, ‘Problemas de audición y lenguaje’, Cuadro 12-1, p.109 (Ref. No. 10): “La audición normal corresponde a un promedio menor a 20 dB HL ISO en las frecuencias del lenguaje (0.5 – 3.0 Hz); las debilidades auditivas o hipoacusias superficiales (D.A.S.), medias (D.A.M.) O PROFUNDAS (D.A.P.), entre 20 y 90 dB HL ISO y la anacusia o sordera, cuando los promedios son superiores a 90dB HL ISO”.

Se cuantificaron las pérdidas auditivas en casos, familiares y controles, y se compararon las proporciones mediante prueba de “z” como más adelante se describe. Se cotejaron las mutaciones encontradas con las audiometrías por mutación y por entidad federativa, así como por edad (en controles).

Se consideraron en *Controles*, la preponderancia del uso de las manos (diestra o siniestra) para ponderar si tal rasgo se presentaba y su posible implicación; igualmente se consideraron otros factores como el género, la edad, uso o no de audífonos protectores, grado de afectación en cada uno de los oídos, el instrumento musical y la protección.

Finalmente, de los participantes controles se extrajeron aquellos que resultaron ser homocigotos en tres sistemas de marcadores genéticos (ABO, R-Hr y Duffy) y que tenían mínima o nula disminución de la capacidad auditiva; se parearon con aquellos quienes en lo más posible de la totalidad de las variables consideradas eran semejantes, para valorar si ese estado homocigoto es co-factor para una buena audición, y se compararon estadísticamente con sus pares y demás controles.

5.4.2.2. TOMOGRAFIA DE OIDO INTERNO:

Realizada (y/o revisada) también por personal calificado (radiólogos especializados). Se realizó en algunos casos de patrón hereditario autosómico dominante, para descartar (o confirmar) afectación anatómica. Se muestran 4 cortes de una imagen normal, como referentes (Figura No. 5.1.3.)

Figura No.5.1.3.

TOMOGRAMIA NORMAL DE OIDO INTERNO



CORTESIA DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA (Dr. Stelios Cedi Zamudio, R3).

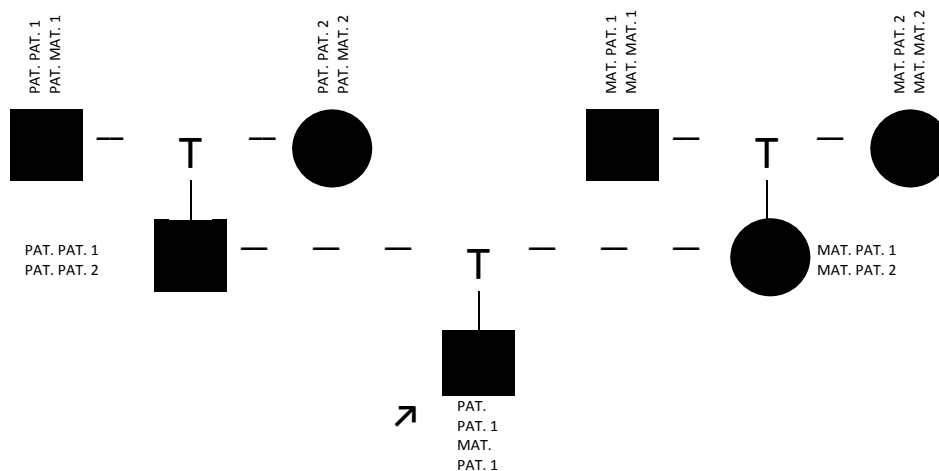
5.4.2.3. LOS APELLIDOS, INSTRUMENTO EN GENETICA POBLACIONAL

Instrumento metodológicamente “blando” pero útil para abordar poblaciones incruentamente, se utilizó para orientar e interpretar mejor los resultados además de complementar información, estimar mestizaje y conocer migraciones (procedencias de genes mutados candidatos para SNSNS) así como los aspectos histórico-biológicos y demográficos de las poblaciones fundadoras en relación a las poblaciones estudiadas ya que irremediable y felizmente la Genética es Historia también. Estos, pueden ser considerados en una población como ‘alelos neutros’ (Refs. Nos. 24 y 77) y rastrear al cromosoma ‘Y’ pues se heredan patrilínealmente (PAT.PAT.) El apellido materno-materno (MAT.MAT.), de la madre de la abuela materna, rastrea por algunas generaciones al cromosoma mitocondrial. Ambos apellidos (PAT.PAT. y MAT.MAT.) son representantes de *fundadores de linajes* por lo antes mencionado. Los otros dos apellidos de una familia cualquiera, el paterno-materno (PAT.MAT.) y el materno-paterno (MAT.PAT.), pueden ilustrar sobre mestizaje y parentescos.

Se anotaron las procedencias parentales: al linaje paterno se le dio el número ‘1’ y al materno el ‘2’ (p.e.: PAT.-MAT. 1 o PAT.-PAT. 2, indicando así que esos apellidos son portados como apellido materno del abuelo paterno, o como apellido paterno del abuelo materno del caso índice) (Figura No. 5.1.4.)

Figura No. 5.1.4.

IDENTIFICACION DE LINAJES PARENTALES MEDIANTE LOS APELLIDOS



Con letras distintivas, la entidad federativa y familia participante: la letra ‘D’ es para DURANGO; la ‘S’ para SONORA; la ‘C’ para COAHUILA; la ‘T’ para TAMAULIPAS. El número que le sigue, el de la genealogía. Se consideraron como posibles apellidos *simpátricos* si, siendo *homónimos* procedían ancestralmente también de la misma comunidad, municipio y entidad federativa; si no coincidían los cuatro referentes, “probable”. Aún si la grafía era la misma, si no había historia ancestral común o había distinta procedencia geográfica, *alopátricos*. Se considera *isonimia* cuando hay una misma grafía o muy semejante para determinado apellido (p.e. Cortes y Cortez, Olguín y Holguín, etc.) y dentro de ella puede haber apellidos *simpátricos* y *alopátricos* (esto es relevante para *endogamia* y *consanguinidad* o para migraciones, mestizaje, etc.) De acuerdo a la proporción de apellidos forasteros, se estimó la inmigración ancestral intra e interestatalmente (actualmente, las familias portadoras de los apellidos radican en Ciudad Obregón, Navojoa, Durango, Torreón, Saltillo, Ciudad Victoria, Reynosa, Ciudad Madero y Tampico). Una vez recopilados los datos, se elaboraron mapas por entidad federativa con sus municipios y el nacional para estimar la proporción, tipo y procedencias. Se hizo estadística descriptiva y comparativa.

Para conocer los orígenes primordiales de los apellidos, se consultaron fuentes genealógicas, heráldicas e históricas para recopilar información sobre los apellidos de los fundadores (del siglo XVI al XVIII) de las poblaciones estudiadas, año de registro y procedencias (de otras provincias novohispanas o peninsulares) (Refs. Nos. 2, 15, 16, 19, 24, 38, 39, 40, 58, 59, 70, 71, 72, 76, 77, 112, 114, 138, 149, 151, 154, 157, 168 y 178). Así, del acervo de apellidos provenientes de las familias estudiadas en/ de cada entidad federativa, se clasificaron en 'diferentes' para ubicar las ancestrías poblacionales y en 'alopátricos' y 'simpátricos' por lo señalado atrás. Los 'autóctonos' (del griego 'αυτόχθων, -θωνός' –Autócto, -tonós–, de 'αὐτός' –Autós–: 'el mismo, propio' y 'χθών, χθονός' –Stón, Stonós–: 'tierra') son los que "han nacido o se ha originado en el mismo lugar donde se encuentran" y con todos, se ha ilustrado la(s) inmigración(es).

5.4.2.4. CLASIFICACION DE LA CO-MORBILIDAD DE LAS GENEALOGIAS:

Para conocer y ponderar la presencia (o no) de patología concomitante en el seno familiar de la persona con discapacidad auditiva, cuántos y quiénes los afectados, grado de parentesco y linaje (como dato indirecto de genomas patológicos en el mismo medio ambiente –entidad federativa–), se indagó mediante la genealogía sobre ello. Los padecimientos así registrados se dividieron en dos grupos: *orgánicos* y *estructurales* según se afecta primariamente la función o la forma (anatomía).

En cada uno de los grupos se distinguieron subgrupos de acuerdo a la disfunción o afectación inicial o localizada en algún órgano, aparato o sistema independientemente de la etiología. Los subgrupos *orgánicos* fueron n=48 padecimientos distintos (84% de lo registrado) de naturaleza endocrina, cardiovascular, neoplásica, neurológica, autoinmune y metabólica; los *estructurales* fueron n=23 diferentes (16%), cromosómicos, del cráneo, de la cara, del tronco y abdomen, y de afectación en la talla o extremidades. Al registro de padecimientos, se consideraron individualmente para estimar las frecuencias aisladas aún cuando varios de ellos se presentaron concomitantemente en una misma persona (p.e., diabetes + hipertensión arterial + obesidad; o talla baja y esotropía, etc.) Las familias se tomaron separadamente aunque en una misma hermandad o linaje hubiera dos o más padecimientos: se consideraron como dos o más *familias* (n= 140: 117 con co-morbilidad *orgánica* y 23 con *estructural*), se distribuyeron por entidad federativa y se compararon con la panorámica nacional.

5.4.2.5. METODOLOGIA PARA ANALISIS DE ANTICUERPOS α -TORCH:

El grupo TORCH es reconocido como causante de sordera congénita. Para ponderar su "peso", a todos se hizo encuesta personal (incluyendo tenencia de mascotas) y por método inmunoenzimático se cuantificó la serotipificación cuali/ cuantitativa de anticuerpos IgM e IgG anti-*T. gondii*, *Citomegalovirus* (CMV) y *Rubivirus* (*Rubeola*) al caso índice, un hermano, progenitores y otros familiares. No se hizo detección α -*Herpesvirus* por recursos y disponibilidad en laboratorio.

Todas las muestras se procesaron en un mismo lugar (Laboratorio Clínico del Hospital Infantil de Morelia 'Eva Sámano de López Mateos' de la SSA en Morelia Michoacán) por una misma persona y con proveedor, equipo técnico y reactivos iguales por método de ELISA (excepto Sonora, que fue por quimioluminiscencia): para conservar comparabilidad, se construyó una escala *ad hoc* compatible en "disponibilidad" (entendida ésta como la presentación/ exposición del huésped ante el agente). Para analizar y ponderar resultados en IgG, se estratificaron seis grupos para *T. gondii* y *Rubivirus* y cinco para CMV; el último de los estratos, el de valores más altos. Con esto, se homologaron para comparación, agentes y titulaciones. Los valores sugeridos por los fabricantes de los reactivos para considerar positiva

una titulación, se modificaron *a más* para poder hacer comparables entre sí los seis estratos otorgando puntuación a cada estrato en cada uno de los grupos específicos anti-TORCH: “a”=0 puntos; “b”=1 punto; “c”=2 puntos; “d”=3 puntos; “e”=4 puntos y “f”=5 puntos; así, la *calificación o sumatoria de categorías* individual (Σc) o “Puntaje IgG”, tiene un recorrido que va de cero (0) a catorce (14) puntos dado que para citomegalovirus (CMV) no hay categoría “f” (5 puntos) (Cuadros Nos. 5.4. y 5.5.)

Cuadro No. 5.4.

ESCALA PARA ‘disponibilidad’/ exposición A AGENTES TORCH Y RESPUESTA INMUNE

ESTADOS DE MICHOACAN, DURANGO, COAHUILA y TAMAULIPAS (Método ELISA)

ESTRATIFICACION Según titulaciones IgG	α – <i>Toxoplasma gondii</i> Ig G (U.I./ ml.)	α – <i>Citomegalovirus</i> Ig G (U.A./ ml.)	α – <i>Rubivirus</i> Ig G (U.I./ ml.)
^a = 0 puntos	0.00 a 14.99	0.00 a 0.39	0.00 a 14.99
^b = 1 punto	15.00 a 37.99	0.40 a 0.99	15.00 a 37.99
^c = 2 puntos	38.00 a 59.99	1.00 a 4.99	38.00 a 59.99
^d = 3 puntos	60.00 a 149.99	5.00 a 9.99	60.00 a 129.99
^e = 4 puntos	150.00 a 239.00	≥ 10.00	130.00 a 199.00
^f = 5 puntos	≥ 240.00	-	≥ 200.00
PUNTAJE MAXIMO PERSONAL	5 PUNTOS	4 PUNTOS	5 PUNTOS
POSITIVOS*	≥ 9.00 U.I./ ml.	≥ 0.50 U.A./ ml.	≥ 15.00 U.I./ ml.
NEGATIVOS*	< 8.00 U.I./ ml.	< 0.40 U.A./ ml.	< 14.00 U.I./ ml.

*: Estos valores son los que indican las casas expendedoras de los reactivos y maquinaria específicos para estas pruebas, en el Manual de Operación (Roche™).

Cuadro No. 5.5.

ESCALA PARA ‘disponibilidad’/ exposición A AGENTES TORCH Y RESPUESTA INMUNE

ESTADO DE SONORA (Método por quimioluminiscencia)

ESTRATIFICACION Según titulaciones IgG	α – <i>Toxoplasma gondii</i> Ig G (U.I./ ml.)	α – <i>Citomegalovirus</i> Ig G (U.A./ ml.)	α – <i>Rubivirus</i> Ig G (U.I./ ml.)
^a = 0 puntos	0.0 a 5.0	0.0 a 13.6	0.0 a 8.6
^b = 1 punto	5.1 a 45.9	13.7 a 64.5	8.7 a 22.9
^c = 2 puntos	46.0 a 112.9	64.6 a 192.3	23.0 a 48.9
^d = 3 puntos	113.0 a 233.0	192.4 a 428.0	49.0 a 220.0
^e = 4 puntos	234.0 a 469.5	≥ 428.1	220.1 a 465.6
^f = 5 puntos	≥ 469.6	-	≥ 465.7
PUNTAJE MAXIMO PERSONAL	5 PUNTOS	4 PUNTOS	5 PUNTOS
POSITIVOS*	≥ 9.00 U.I./ ml.	≥ 0.50 U.A./ ml.	≥ 15.00 U.I./ ml.
NEGATIVOS*	< 8.00 U.I./ ml.	< 0.40 U.A./ ml.	< 14.00 U.I./ ml.

*: Estos valores son los que indican las casas expendedoras de los reactivos y maquinaria específicos para estas pruebas, en el Manual de Operación (Roche™).

Para CMV-IgM: ≤ 0.48 UA/ml; para Toxoplasma IgM: ≤ 0.7 ; para Rubéola IgM: ≤ 6.2

Para valorar la condición del participante en relación a la inmunorrespuesta a TORCH, se hicieron 4 grupos: n=85 CASOS (con edades de 2/12 a 62 años), n=38 HERMANOS (7/12 a 24 años), n=109 PROGENITORES (18 a 85 años) y n=100 CONTROLES (4 a 63 años); en total, N=332

Finalmente y solo para los CONTROLES, conociendo que la curva de distribución no es normal (media de 5.93; moda de 5; mediana de 6), y ya que no interesaba conocer curva de distribución sino ponderación de valores posibles de Σc (0 a 14 puntos), se hicieron 5 nuevas categorías: “A”, 0 a 3 puntos ($n_4=13$ participantes); “B”, 4 a 6 puntos ($n_3=50$); “C”, con 7 (Md en esta estratificación, con=12 participantes); “D”, 8 a 10 ($n_2=24$); y “E” con calificaciones mayores o iguales a 11 ($n_1=1$).

Para comparación de medias, se usó $t_{student}$; con las fórmulas habituales, comparación entre proporciones por transformación a prueba de “z”, asociación entre variables con χ^2 y determinación en algunos casos de los estadígrafos de interés clínico como riesgo relativo, atribuible, etc.

5.4.2.6. COMPARATIVA DE SECUENCIAS SILVESTRES *GJB2* y *GJB6*

Para mejor comprensión de las posibles repercusiones clínicas de las mutaciones en *GJB2* y *GJB6*, y aunque son aspectos ya estudiados y publicados, se hizo el ejercicio de una comparativa simple y entre proporciones de componentes, tipo y cantidad de mutaciones, tipos y proporciones de aminoácidos (a.a.) conservados y sustituidos tomando como referente a la porción exónica, con definiciones operacionales y colores *ad hoc*:

- a). Secuencias génicas (traducibles o no) y *tipos* de las bases: púricas y pirimídicas;
- b). Codones de llamado;
- c). Tipos de aminoácidos (a.a.): ácidos con **rojo** (*aspartato* y *glutamato*); básicos con **amarillo** (*arginina*, *histidina* y *lisina*); polares sin carga con **azul** (*asparagina*, *cisteína*, *glutamina*, *glicina*, *serina*, *treonina* y *tirosina*); y no polares con **verde** (*alanina*, *isoleucina*, *leucina*, *metionina*, *fenilalanina*, *prolina*, *triptófano* y *valina*);
- d). Sitios proteicos: **conservados** tal cual, y **homónimos** cuando aún habiendo sustituciones, se sigue llamando –con otra fórmula– al mismo aminoácido), la semi-conservación (sustituciones por otros aminoácidos del mismo tipo, sitios **sinónimos**) o los verdaderos cambios (sitios **antónimos**, cuando no solo es otro aminoácido sino también de otro tipo, por ejemplo de ácido a básico o polar sin carga, o no polar, etc.);
- e). Sitios mutados: deleciones o inserciones, transiciones **Ts** o transversiones **Tv** ;
- f). Las regiones proteicas: **intracitoplásmicas** (IC1 a IC3); **transmembranales** (TM1 a TM4); y **extracelulares** (EC1 y EC2);

Para estimar si las mutaciones encontradas en casos índice no diferían de lo esperado según secuencias génicas silvestres, se compararon los cambios en las bases nitrogenadas desde el inicio (o final, en sentidos 5' o 3'). En las regiones de *antes*, *después*, y del *exón* (proteína), por base nitrogenada (Adenina, Guanina, Citosina y Timina), se determinaron *permanencia* y *remoción* de las mismas mediante sumatorias de la *permanencia* (p.e. A>A, C>C, etc.) y cambios sustitutos (p.e. C>A, etc.), restándose las *remociones* (p.e. A>C, etc.) para obtener el *numerador* (o 'resultantes'); y como *denominador*, las sumatorias de las secuencias normales en un sentido u otro, su índice y proporciones.

En la expresión de la secuencia génica por cada una de las nueve regiones proteicas (tres intracitoplásmicas: IC1, IC2 e IC3; cuatro transmembranales: TM1, TM2, TM3 y TM4; y dos extracelulares: EC1 y EC2), se describen las estructuras primarias (número y tipo de aminoácidos) y la comparativa de las conexinas (30 en relación a 26). Luego la cantidad y tipos de mutaciones halladas en esa región y su descripción, frecuencias y portadores con genealogía ilustrativa del patrón de herencia registrado, las secuencias normal (o *silvestre*) y mutada, y sus electroferogramas.

5.4.3. TECNICAS DE LABORATORIO CLINICO

5.4.3.1. SEROTIPIFICACION DE MARCADORES GENETICOS

Se utilizaron para estimar mestizaje y proporciones ya que no se hicieron estudios moleculares de ancestría; también para corroborar filiación y así poder adjudicar mutaciones a familia y geografía (entidad federativa). Mediante la técnica habitual de micro-inmuno-cito-toxicidad, previo lavado de eritrocitos, se pusieron en contacto con antisueros específicos (*InmuteC*®) para observar la reacción. Esto para los sistemas ABO (sueros $\alpha-A_1$, $\alpha-A_2$, $\alpha-B$) y Rh-Hr ($\alpha-C$, $\alpha-c$, $\alpha-D$, $\alpha-E$ y $\alpha-e$). Para este último sistema, se integraron los haplotipos (corroborados por segregación) de acuerdo a lo propuesto por la AABB (American Association of Blood Banks).

Para los sistemas MNSs y Duffy, sistema tradicional: dilución de eritrocitos «*à l'orange*» (como para pruebas cruzadas pro-transfusión sanguínea), una gota del diluido y otra del antisuero específico ($\alpha-M$, $\alpha-N$, $\alpha-S$, $\alpha-s$, $\alpha-Fy^a$, $\alpha-Fy^b$, $\alpha-H$) e incubación a 4°C por 20' (MNSs) o a 37°C por 30' en baño maría (Fy). Para el sistema MNSs, centrifugación momentáneamente de los tubos ya incubados y observación de cómo se diluye el sedimento (es + si la dilución es grumosa o fraccionada). Para el sistema Duffy (Fy), luego de incubar se lavan 3 veces (con centrífuga) y se agrega 1 gota de globulina de conejo anti-humana (*suero de Coombs*); se recentrifuga momentáneamente y se lee como el previo (disolución del sedimento).

5.4.3.2. CUANTIFICACION Y ANALISIS DE ANTICUERPOS *Anti-TORCH*

Mediante la técnica habitual inmuno-enzimática por inmunocaptura en fase sólida, se hizo la serotipificación cuali/cuantitativa de anticuerpos IgM e IgG (α -*Toxoplasma gondii*, α -*Citomegalovirus* y α -*Rubivirus*), en suero humano con reactivos específicos (anti-cadena μ humana para sensibilizar la microplaca *Platelia*, de *Bio-Rad*®) utilizando como conjugado una mezcla de antígenos y anticuerpos monoclonales anti-antígeno marcado con peroxidasa. Por quimioluminiscencia, las muestras del estado de Sonora. Los valores de positividad varían acorde al agente.

5.4.4. TECNICAS MOLECULARES

Se extrajeron 15 ml. de sangre periférica por venopunción en tubos de ensaye al vacío con anticoagulante EDTA (*Vacutainer*® de tapón lila) a cada participante; se centrifugó para obtener el botón de leucocitos para, mediante las pruebas habituales, extraer al ADN para secuenciación de los genes de interés (GJB2 y GJB6).

5.4.4.1. EXTRACCION DE ADN POR TECNICA SALINA

1. Se transfieren a un tubo cónico de 15 ml. entre 3 y 4 ml. de sangre para lisarse con solución amortiguadora TTS (*Tris 10mM a pH de 7.6; Tritón al 1%; Sacarosa 300mM*) en relación 2:1 y se agita suavemente;
2. Durante 6' a 3,000 rpm se centrifugan los tubos y se decanta el sobrenadante para obtener el botón de leucocitos;
3. Al botón de leucocitos, se agrega 1 ml más de TTS y se resuspende manualmente para transferirlo a un microtubo cónico (eppendorf) de 1.5 ml. y se agita en vórtex hasta homogeneizar;

4. Durante 4' a 10,000 rpm en microcentrífuga y se decanta el sobrenadante;
5. Al botón se le agregan 570 µl de NaCl al 5mM y se agita por 3' manualmente;
6. Luego se agregan 30 µl de SDS (*Dodecil-sulfato de sodio*) al 10% y se agita otros 5' para extraer la capa bilipídica de la membrana celular ya lisada);
7. Se agregan 200 µl de NaCl sobresaturado y se agita vigorosamente (o en vórtex) por 10' (para terminar de romper la membrana celular y favorecer el precipitado del exceso de proteínas);
8. A temperatura de 4°C, se pone a centrifugar el tubo por 30' a 11,000 rpm (las proteínas se precipitan en medio hipertónico a baja temperatura, como el NaCl saturado, a 4°C);
9. En un tubo de ensaye con 4ml de etanol al 100% se vacía el contenido del tubo eppendorf y se observa si hay precipitado(s) (ADN);
10. El precipitado de ADN se extrae con una pipeta pasteur sellada al calor y se sumerge brevemente en otro tubo de ensaye con etanol al 70% para retirar el exceso de proteínas;
11. Cerca de un mechero, se pone a secar en la pipeta pasteur el precipitado de ADN para luego resuspenderlo en un tubo eppendorf de 500 µl con 150 a 300 µl de agua estéril (así se crea el banco de ADN, almacenando el ácido nucleico a -20°C si no se continúa el procesamiento).

Para verificación de la integridad del ADN (para un volumen de 50 ml.):

12. Se prepara un gel de agarosa al 0.8% (0.4 grs.) con tantos pozos cuantas muestras de ADN se vayan a procesar [para productos de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa), se prepara un gel de agarosa al 1.5% (0.75 grs.)];
13. En un matraz erlenmeyer se disuelve agarosa en 50ml. de TAE 1X (Tris, Acido Acético glacial y EDTA) calentando la mezcla (puede ser horno de microondas);
14. Después de enfriar la solución hasta aproximadamente 50°C, se coloca una gota de EtBr (bromuro de etidio), 0.625mg/ml;
15. Se deja solidificar en portagel y se coloca el peine; se prepara el TAE 1x para llenar la cámara;
16. Se coloca la mezcla con 10µl de producto de PCR con 3µl de amortiguador de carga;
17. Se colocan las muestras en cada pozo y se utiliza una escalera de 100pb como referencia;
18. Se observa en el transiluminador de luz ultravioleta

[Ocasionalmente se utilizó el kit *Wizard* de marca Promega®: A partir de 5 ml de sangre periférica anticoagulada con EDTA, se extrajo el material genético (DNA) del paciente utilizando el kit señalado, obteniendo 250 ng/µl con una relación 260nm/280nm de 1.8 Se diseñaron los oligonucleótidos abarcando la región codificante del gen *GJB2* y obteniendo un amplicon de 640 pb, el cual se purificó utilizando *Exosapl*® para inmediatamente someter a reacción de secuencia con *BigDye v3.1*® a temperatura de 96°C por 5 min de pre-desnaturalización y 28 ciclos de: 96°C (15 seg), 55°C (15 seg) y 60°C (4 min). Terminada la reacción, se purificó el producto utilizando columnas de *Centrisep*®. El producto purificado y seco, se mezcló con 10 µl de formamida y se sometieron a secuenciación automatizada, utilizando un secuenciador ABI310].

5.4.4.2. OLIGONUCLEOTIDOS

5.4.4.2.1. PARA EL GEN *GJB2*

1. Para delimitar la región codificante mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se considera la base de datos del NCBI (National Center of Banks Information) de los genes *GJB2* y *GJB6*. El proveedor es IDT® (a través de *Uniparts*, S.A.):

Descripción de secuencia	n bases	Secuencia	Escala
<i>GJB2F1A (Forward 1A)</i> →	20	5' TCTTTTCCAGAGCAAACCGC 3'	100nm (0.1µmola)
<i>GJB2R1A (Reverse 1A)</i> →	18	5' GTGGGCCGGGACACAAAG 3'	100nm (0.1µmola)

2. Se tomó para diseño una parte de la secuencia del intrón de GJB2 con aproximadamente 20pb con cantidades similares de AT y GC;
3. Con la base de datos *BLAST* (*B*asic *L*ocal *A*lignment *S*earch *T*ool) (Ref. No. 12) del repositorio NCBI, se escaneó el genoma para encontrar la homología entre las secuencias génicas;
4. Se eligieron las secuencias que tuvieron prácticamente nula homología con otra región que no perteneciera al gen GJB2 y se solicitaron a casa comercial. Los oligonucleótidos se hidratan con agua estéril y se llevan a una concentración de 100mM con base en la concentración de nanomoles que marca la etiqueta del proveedor (al caso, 100nm).
5. Se hace la mezcla de reacción: H₂O, 2.0 µl; dNTP's (2mM), 1µl; oligonucleótido (100µM), 1 µl; agente tenso-activo (formamida), 16 µl; Taq polimerasa, 20 µl.

5.4.3.2.2. PARA EL GENGJB6

1. El proveedor de los 'primers' también es IDT® (a través de Uniparts, S.A.):

Descripción de secuencia	n bases	Secuencia	Escala
GJB6 DEL 1F (Forward) →	24	5' TTTAGGGCATGATTGGGGTGATT 3'	100nm (0.1µmola)
GJB6 DEL 1R (Reverse) →	25	5' CACCATGCGTAGCCTTAACCATTTT 3'	100nm (0.1µmola)
GJB6 DEL 2F (Forward) →	26	5' TCATAGTGAAGAAGCTCGATGCTGTTT 3'	100nm (0.1µmola)
GJB6 DEL 2R (Reverse) →	22	5' CAGCGGCTACCCTAGTTGTGGT 3'	100nm (0.1µmola)
GJB6 ex1F (Forward) →	20	5' CGTCTTTGGGGTGTTGCTT 3'	100nm (0.1µmola)
GJB6 ex1R (Reverse) →	25	5' CATGAAGAGGGCGTACAAGTTAGAA 3'	100nm (0.1µmola)

2. a 5., igual que para GJB2.

5.4.4.3. REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Técnica modificada de Mullis y Fallona con 20 a 30 ciclos idénticos c/u tres fases:

1. Desnaturalizar –separar– mediante calentamiento (95°C por 1') las dos cadenas de ADN a amplificar;
2. Alinear, unir o hibridizar –unir– dos nucleótidos diseñados de tal forma que sean complementarios a los extremos de la región que se quiere amplificar (55°C por 1');
3. Sintetizar (polimerizar) el complemento de la región a amplificar (72°C por 1') (Ref. No. 142).

Se mezclan todos los componentes de antemano (ADN a amplificar, oligonucleótidos, dNTPs, polimerasa, tampón), se cierra el tubo y se coloca en un termociclador automático que irá cambiando cíclicamente las temperaturas correspondientes a cada fase (95°C, 55°C, 72°C). Si se desea calcular el número de moléculas de tamaño discreto correspondientes a la región acotada para su amplificación, hay que descontar los ciclos iniciales pues éstos producen cadenas de mayor tamaño (Ref. No. 142).

5.4.4.4. ELECTROFORESIS DEL ADN (Secuenciación y Genotipificación)

TECNICA de ELECTROFORESIS de ADN y PURIFICACION de MUESTRAS (Genética, HGM)

1. Para valorar la calidad de ADN se prepara un gel de agarosa (0.4grs.) al 0.8%;
2. Para productos de PCR se prepara en matraz erlenmeyer lo necesario para un gel de agarosa al 1.5%, con bromuro de etidio: En 50ml de agua, agarosa (0.75grs.) con TAE 1x (Tris, Acido acético glacial y EDTA) y se calienta aproximadamente a 50°C para disolución (puede ser en horno de microondas). Al enfriarse, agregar 1 µl de bromuro de etidio (0.625 mg/ml) en cantidad equivalente a la del gel preparado;
3. Se vacía la mezcla en un portagel, se coloca un peine con el número de pozos requeridos y se espera a que se solidifique;

4. Se coloca el gel en la cámara de electroforesis y se vacía en ella suficiente TAE 1x para cubrir la cámara y el espesor del gel;
5. A cada tubo de PCR obtenido se agregan 10 µl de producto de PCR con 2 a 3µl de buffer de carga y se mezcla;
6. Con una pipeta se coloca la muestra en un pozo. En el primero, se coloca una 'escalera' de 100pb como referencia;
7. Se conectan los electrodos y se deja correr el gel a 70volts por 20' (separa moléculas de hasta 50,000 bases; las cargas negativas irán del pozo al otro extremo del gel);
8. Se observa en el transiluminador de luz ultravioleta (los amplicones deben tener el peso requerido) para verificar presencia y calidad de ADN;

[Los fragmentos de PCR del gen GJB2 deben purificarse antes de la secuenciación para remover dNTPs, oligonuclótidos, enzimas, ADN extra, etc. con resina y buffers QiaEx II]:

9. Una vez visualizada, se corta la banda del gel y se pesa de acuerdo al protocolo de QIAGEN; se estima de acuerdo a la cantidad aproximada de nanogramos de ADN/µl de agua en el tubo (para colocar la cantidad de ADN conveniente en cada pozo para PCR). Se coloca en un tubo eppendorf de 1.5ml agregando de 3.5 a 4.5 µl de resina QiaExII (del amplicón embebido en gel de agarosa) + 570 µl de buffer Qx1;
10. Se deja incubar el tubo 10' a 50°C y se centrifuga a 10,000rpm por 3';
11. Se decanta y agregan 570µl del mismo buffer y se homogeniza la muestra; se vuelve a centrifugar, a decantar y a repetir otra vez, retirando el buffer con pipeta;
12. Se agregan 570 µl de buffer PE y se disuelve el botón; se vuelve a centrifugar como antes, a decantar y a repetir otra vez, retirando el buffer con pipeta;
13. Se colocan los tubos con la tapa abierta en el termoblock a 50°C por 15' para desecar la muestra. Se agregan de 15 a 20 µl de agua estéril (inyectable), dependiendo del tamaño del botón obtenido y se deja en reposo a temperatura ambiente por 24 hrs.

Para la reacción de secuenciación (según *Applied Biosystem*®):

14. A cada tubo de la muestra se agregan de 1 a 4µl de ADN y se procesan con 'control' y 'blanco' (3 µl de DMSO –dimetilsulfóxido– en lugar de ADN);
15. Se centrifugan los tubos a 10,000rpm por 3' y se retira el sobrenadante sin tocar el botón; se colocará luego en un tubo para PCR. Se revisa la muestra (templado) en un gel de agarosa para verificar su calidad y se somete a reacción con mezcla de BigDye, 3 µl + templado, 3.5 a 5 µl + oligonucleótido 10mM, 1 µl;

La mezcla de *BigDye terminator* debe contener: a). Di-desoxi-nucleótidos trifosfatados (ddATP, ddTTP, ddGTP y ddCTP) marcados con diferentes y específicos fluoróforos; b). Desoxi-nucleótidos trifosfatados (dNTPs), 3µl; c). Tris-HCl (pH 9.0); d). MgCl₂, 3µl; e). Mutante de Taq polimerasa (AmpliTaq DNA polimerasa), 0.15µl; H₂O suficiente (aproximadamente 16.630 µl), para llevar a 30 µl como volumen final;

16. El *BigDye* se introduce en el termociclador por 25 a 28 ciclos a temperatura inicial de 94°C por 5' por segmento: *desnaturalización* a 94°C por 35"; *alineamiento* y polimerización a 55°C por 25"; *extensión*, 60°C por 4'; luego enfriar a 4°C;
17. Se agrega agua inyectable a la reacción final para aforarla a 20 µl;

Para eliminar los dNTPs sobrantes, debe purificarse el preparado para una secuencia limpia y evitar errores a la interpretación de resultados (método por columnas *CentriSep*® (*Applied Biosystem*®):

18. A las columnas *CentriSep con Sephadex*® (0.06grs) se les agregan 800 µl de agua inyectable y se homogenizan con vórtex para dejar reposar 60';

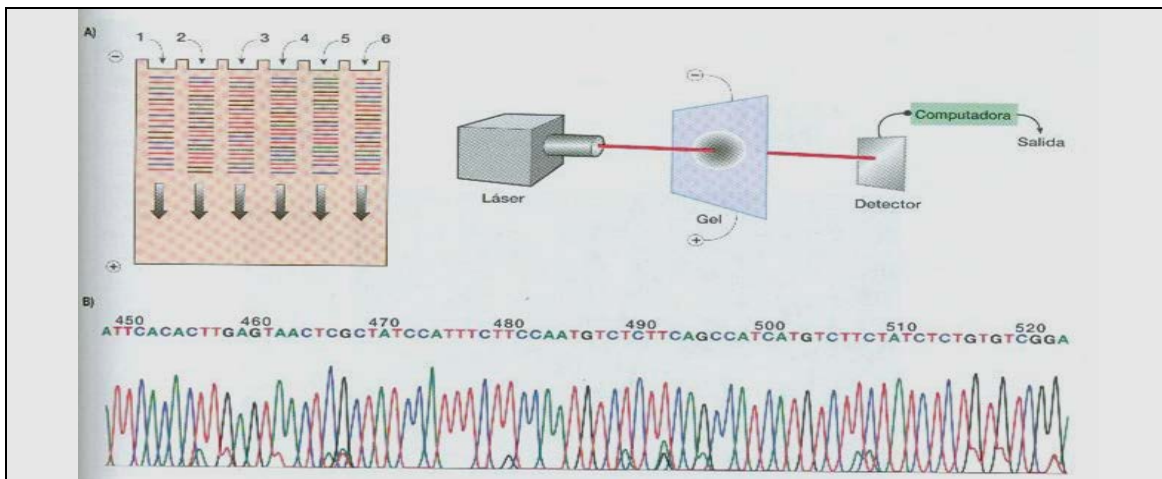
19. Se retira sobrenadante y se centrifugan a 3,000rpm por 3’;
20. Con pipeta, se introduce la reacción de BigDye en la columna, se centrifuga nuevamente como antes (3,000rpm por 3’) colocando debajo de la columna un tubo de secuenciación (el exceso de ddNTPs se eliminará en la columna de *Sephadex*® mediante cromatografía en columna a pequeña escala y se deposita ya purificada en el tubo de secuenciación);
21. Se deseca la muestra colocando los tubos de secuenciación en un concentrador al vacío;
22. Se somete a secuenciación automatizada en *Secuenciadores ABI 3100* (en el Servicio de Genética HGM) o *ABI 3730XL* (Applied Biosystems Inc., Foster City CA); la comparación de secuencias tienen como referentes *Genbank Accession Numbers M86849, U43932 y/o XM_007169* (Ref. No. 66)[La numeración de nucleótidos GJB2/GJB6 inicia en A del codón de inicio ATG en exón2 como posición +1].
23. Se almacenan y/o imprimen los electroferogramas para su análisis.

5.4.4.5. REFERENTES PARA INTERPRETAR SECUENCIACION:

Se utilizan colorantes que fluorescen a distintas longitudes de onda y son marcadores de reacciones específicas para cada base nitrogenada: *azul* (para CITOSINA: fluoróforo AMCA con excitación máxima de 399nm y emisión máxima de 446nm); *verde* (para ADENINA: fluoróforo *fluoresceína* con excitación máxima de 494nm y emisión máxima de 523nm); *rojo* (para TIMINA: fluoróforos CY3, Rodamina o Rojo Texas con excitación máxima de 552, 555 o 590nm y emisión máxima de 565, 580 o 615nm respectivamente); y *negro* (para GUANINA). En la electroforesis un rayo láser (de Argón) en posición específica constante, atraviesa el gel y conforme van migrando los fragmentos de ADN individuales *después* del rayo, éste causa la fluorescencia; la información o secuencia se registra en una base de datos de computadora (Ref. No. 175) y se expresa como ‘(electro)ferogramas’ o trazado de perfiles o curvas secuenciadas de distinto color según la base, coronado por la secuencia de letras A,C,G o T numeradas para identificar sitio(s) de interés (Figura No. 5.1.5.)

Figura No. 5.1.5.

SECUENCIACION AUTOMATIZADA DE ADN CON CEBADORES FLUORESCENTES



NOTA.- Parte ‘A’: Principios de la secuencia automatizada de ADN; parte ‘B’: Ejemplo de producción total de secuencia de ADN: sucesión de perfiles de intensidad específicos de colorante (y por tanto, específicos de base); el ejemplo es una secuencia de cDNA del gen polihomeótico humano PHC3 (de Emma Tonkin y cols, 2002, Inst. of Human Genetics, Univ. of Newcastle upon Tyne, UK). TOMADA DE: Strachan T y Read AP: *Genética Humana* (3ª ed.), Cap. 7 ‘Análisis del DNA y estructura, variación y expresión génicas’ Fig. 7-3, p.185 (Ref. No. 175).

FLUOROFOROS: **Azul** (para CITOSINA: fluoróforo AMCA); **verde** (para ADENINA: fluoróforo *fluoresceína*); **rojo** (para TIMINA: fluoróforos CY3, Rodamina o Rojo Texas); y **negro** (para GUANINA).

5.4.5. PRUEBAS ESTADISTICAS

5.4.5.1. CUENTA GÉNICA y EQUILIBRIO DE HARDY - WEINBERG:

Se hizo en forma directa (sumatoria simple a partir de los genotipos parentales y su segregación en la descendencia: por cada familia nuclear cuatro genotipos) y se utilizó prueba de bondad de ajuste (χ^2) para estimar el equilibrio genético poblacional (o de Hardy – Weinberg, si la diferencia entre *observado* y *esperado* no existe, la población está en equilibrio) considerando como una “población” a las familias estudiadas, de la misma entidad federativa:

$$\chi^2 = \sum d^2 / E$$

donde: d^2 = diferencia al cuadrado entre fenotipos observados y esperados; y
E = número de fenotipos esperados

5.4.5.2. MEZCLA GÉNICA:

Se calculó manualmente mediante la fórmula de Bernstein:

$$\% = q^x - Q / q - Q (100)$$

donde: q^x = frecuencia génica de la población híbrida o estudiada;
q = frecuencia génica de una población progenitora (p.e. europea); y
Q = frecuencia génica de la otra población progenitora (p.e. amerindia).

5.4.5.3. CAMBIOS PROPORCIONALES:

Cuando fue requerido calcular el o los CAMBIO(S) PROPORCIONAL(ES), incrementos o decrementos, se utilizó la fórmula:

$$Y = (D - A) / A (\%)$$

donde: D es ‘después’ o momento posterior y
A es ‘antes’ o momento anterior.

5.4.5.4. ASOCIACION ENTRE VARIABLES Y FACTORES DE RIESGO:

Prueba de χ^2 , y se estimaron otros estadígrafos para RIESGOS (*relativo* RR, *atribuible* RA, *fracción etiológica* FE, etc.) (Ref. No. 132):

El RIESGO RELATIVO (RR) se busca para conocer la significancia clínica entre la asociación de dos variables como ‘agentes’ que producen ‘efectos’ (factores de riesgo); se calcula entre exposición/ posesión o presencia del factor de riesgo y efecto:

$$RR = [a / (a+b)] / [c / (c+d)]$$

El RIESGO ATRIBUIBLE (RA) es un indicador del factor de impacto que el factor de riesgo tiene sobre el efecto (proporción de sujetos afectados atribuible al factor):

$$RA = [a / (a+b)] - [c / (c+d)]$$

La FRACCION ETIOLOGICA (FE) se refiere a la contribución que el factor de riesgo tiene sobre el efecto, en el grupo de los expuestos y se calcula considerando el riesgo relativo (RR):

$$FE = RR - [1 / RR]$$

La base de las fórmulas previas, es una *tabla de contingencia* o de “2 x 2”:

		EFECTO	
		PRESENTE	AUSENTE
EXPOSICION	PRESENTE	a Número de expuestos, que desarrollan el efecto	b Número de expuestos, que no desarrollan el efecto
	AUSENTE	c Número de no expuestos, que desarrollan el efecto	d Número de no expuestos, que no desarrollan el efecto

TOMADA DE Vargas Vorackova Florencia (Ref. No. 132, pp.114 y 115).

5.4.5.5. COMPARACION ENTRE PROPORCIONES:

Se utilizó estadística descriptiva y comparativa según se requirió. Se obtuvieron PROPORCIONES y porcentajes según lo permitieron los datos a analizar ($n < 100$ y $n \geq 100$) o su naturaleza, y por TRANSFORMACIÓN A PRUEBA DE “z” o de “t” se hicieron comparaciones mediante las fórmulas:

$$z = \frac{|p_1 - p_2|}{\sqrt{p^* q^* / n_1 + p^* q^* / n_2}} \quad \text{y} \quad t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{S^2 p (1/n_1 + 1/n_2)}}$$

donde: $p^* = (n_1 p_1 + n_2 p_2) / (n_1 + n_2)$ y $q^* = 1 - p^*$ y donde: $S^2 p = [(n_1 - 1)S^2_1 + (n_2 - 1)S^2_2] / (n_1 + n_2) - 2$

5.4.5.6. COMPARACION ENTRE MEDIAS:

La COMPARACION ENTRE MEDIAS se hizo mediante prueba de ‘t’ *pareada* con la fórmula habitual y para mayor precisión se usó ‘t’ *modificada* (t_m) según:

$$t_m = \frac{\mu_a - \mu_b}{S^2 (1/n_a + 1/n_b)}$$

donde: $S^2 = E.V. \text{ intragrupo}$

El valor crítico de ‘t’ se obtiene con: $t_{CRIT} = z + [(z+z^3)/4n]$ donde ‘z’ es el valor asignado y ‘n’ los grados de libertad

5.4.5.7. PRUEBA DE CONCORDANCIA:

Se realizó también prueba de *kappa* (k) o de CONCORDANCIA entre variables, resultados, etc. (no de escala ordinal), aunada a la prueba de χ^2 asignando un valor crítico de $\alpha_{0.05} \leq 3.84$ y empleando en ambas pruebas una tabla de contingencia de ‘2x2’ (Ref. No. 132) mediante la fórmula:

$$k = (P_o - P_e) / 1 - P_e$$

donde: $P_e = [(a+b)/n] \cdot [(a+c)/n] + [(b+d)/n] \cdot [(c+d)/n]$ o *proporción de concordancia por azar*; y $P_o = (a+d)/n$ o *proporción de concordancia observada*; es también el *índice de concordancia absoluta* y a/n es el *índice de concordancia específica*.

Para referencia, se utiliza la Escala de Landis y Koch (1977) para interpretar los valores de ‘k’:

Valor de ‘k’	Fuerza de concordancia
<< 0.00	Pobre
0.00 a 0.20	Leve
0.21 a 0.40	Mediana
0.41 a 0.60	Moderada
0.61 a 0.80	Substancial
> 0.81	Cuasi-perfecta

La fórmula de χ^2 asociada es:

$$\chi^2 = \frac{[(a)(d) - (b)(c)]^2 \cdot N}{(R_1)(C_1)(R_2)(C_2)}$$

donde: R_1 es el primer renglón, C_1 la primera columna, etc.

5.4.5.8. AJUSTE DE BONFERRONI:

Se utilizó cuando hubo necesidad de hacer comparaciones múltiples veces, para evitar o minimizar diferencias estadísticas por azar y obtener el valor crítico de ‘z’ adecuado. La fórmula es:

$$A = \alpha / m$$

donde: α = Valor asignado para marcar diferencias, usualmente a nivel 0.05 (con valor crítico de $z=1.96$); y m = Número de comparaciones posibles.

El valor que se obtiene es “a dos colas” (si se busca solo una, debe dividirse entre dos). Tal valor se busca en las áreas de los extremos o colas de la distribución normal para valores de “z” y se obtiene el valor estadístico crítico asignado correspondiente [p.e.: 0.05 (equivale a 1.96): $0.05/66=0.000757576$, valor que se ubica entre 3.10 y 3.20 en las tablas “z”; el valor asignado será $z_{CRIT} = 3.15$].

5.4.6. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

El *Consentimiento Informado* se recabó del paciente (o su representante legal) siguiendo lineamientos y formato del Hospital General de México SSA O.D., Dirección de Investigación mediante Oficio No. DI/03/012/089 de fecha 30 de marzo de 2012 de acuerdo a los dictámenes de HH. Comisiones de Investigación y Ética; y la inclusión del doctorando, mediante Oficios Nos. CI/012/086 y CE/12/272 del 17 y 18 de abril de 2012, y aprobación de la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud con Oficio No. PMDCMOS/OF208/2011 de fecha 27 de junio de 2011.

Hubo algunas modificaciones de *forma* en algunas instituciones (unas son asistenciales -hospitales y centros de rehabilitación- y otras educativas -centros de rehabilitación y educación especial, y conservatorios de música-), el *fondo* se mantuvo:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN INVESTIGACION CLINICA

EL SUSCRITO (*Nombre completo del participante*), DECLARA que le ha sido explicado el proyecto de investigación clínica denominado “ESTUDIO GENETICO COMPARATIVO EN SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA EN DISTINTAS REGIONES” y que ha recibido la información básica donde se señalan justificación y objetivos de la investigación; sus procesos a utilizar, tiempos y propósitos; implicaciones, aplicaciones y alcances incluyendo beneficios que pudieran obtenerse y los procedimientos alternativos ventajosos. Donaré muestra de sangre para este estudio calificado como de riesgo mínimo. Podría eventualmente producirse por venopunción un ligero hematoma local sanable en menos de 15 días.

DECLARA que habiendo sido invitado a participar, y se le ha hecho saber que con plena libertad y autonomía podrá hacerlo, al igual que retirarse en el momento que lo desee sin que vaya a existir coacción alguna por parte del investigador responsable, ni por otras partes, para seguir colaborando durante la realización del estudio si así lo desea. Declara también que, participando en el estudio, se le ha hecho saber que no tendrá gastos económicos que erogar personal ni familiarmente a causa de la investigación, ni tampoco remuneración económica por parte del investigador responsable ni de las instituciones participantes; que recibirá información del estado de salud en que se encuentre cuando participe, y que recibirá respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros relacionados con la investigación; que conservará la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento sin que por ello se le creen perjuicios; la seguridad de que no se le identificará si así lo desea, y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su persona, familia, comunidad, etnia o población para mantener su privacidad; que se le dará información actualizada obtenida durante el estudio, y que no se le ocultará detalle siempre y cuando no afecte a terceros; que tendrá disponibilidad de tratamiento médico e indemnización proporcionalmente al presupuesto asignado si hubiese daños que la ameriten y causados directamente por la investigación.

DECLARA finalmente que acepta participar en la investigación y que hace donación de muestras biológicas e información a las instituciones participantes, que su muestra se utilizará solamente para este estudio, y que no renuncia a derechos de propiedad o beneficios derivados de su(s) muestra(s) biológica(s), en caso de que los hubiese posteriormente.

Se extiende el presente documento de *consentimiento informado* por triplicado, en (*lugar y fecha donde se expide*), quedando un ejemplar en poder del declarante, otro en la(s) institución(es) participante(s), y el del investigador.

(Nombre del participante o representante)

(Dirección)

(Tipo de relación con el participante)

(nombre del 1er. Testigo)

(Dirección)

(Tipo de relación con el participante)

(nombre del 2º Testigo)

(Dirección)

(Tipo de relación con el participante)

5.5. RECURSOS

5.5.1. HUMANOS

El proponente doctorando, médico especialista en Genética y ayudantes de las instituciones sede: hospitales de la Secretaría de Salud de las ciudades de Morelia, Durango, Ciudad Victoria, Tampico y Saltillo, centros de rehabilitación estatal en Torreón, Facultad de Medicina UMSNH y escuela de educación especial de Ciudad Obregón para la parte operativa; participaron también otros genetistas en Ciudad Victoria y del Servicio de Genética de Hospital General de México (el tutor, una adjunta y personal de laboratorio); y personal administrativo de la CONADIS.

5.5.2. MATERIALES e INFRAESTRUCTURA

El equipo lo tuvo en gran medida el laboratorio de Genética del Hospital General de México SSA; se utilizaron externamente (IFC-UNAM o UAM) secuenciador y termociclador. Para los otros estudios (sero-marcadores de algunos sistemas sanguíneos, perfil TORCH, audiometrías), en las instalaciones de las instituciones que participaron se cuenta con equipo, material y personal necesario.

5.5.3. FINANCIEROS

Se contó con el apoyo inicial de la CONADIS y fondos para investigación del Hospital General de México de la SSA a través del Servicio de Genética. La Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH aportó fondos para los reactivos utilizados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea (CETS) Michoacán, para la serotipificación de marcadores de los sistemas ABO, Rh, Duffy y MN; colaboró también el Banco de Sangre del Hospital General de México; a través y con el Laboratorio Clínico del Hospital Infantil de Morelia 'Eva Sámano de López Mateos' de la SSA, casas comerciales donaron los reactivos para las titulaciones anti-TORCH, que ahí se hicieron. Las audiometrías faltantes (y/o confirmatorias) fueron realizadas por las Audiólogas del Centro de Rehabilitación 'De las Fuentes' de Torreón y de los hospitales de Alta Especialidad de Durango, Ciudad Madero y de la Mujer de Morelia, todos de la SSA, con fondos de los propios hospitales. También hubo aportaciones del proponente para los traslados, hospedajes, etc. (ante necesidades e incumplimientos).

6.

RESULTADOS

6.	RESULTADOS	65
6.1.	LAS ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS	67
6.1.1.	LA DISCAPACIDAD AUDITIVA, CENSOS DE POBLACIONY GEOGRAFIA	68
6.1.1.1.	LA GEOGRAFIA DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA 1900-2010	69
6.1.1.2.	LA GEOGRAFIA DE LA DISCAPACIDAD DEL LENGUAJE 1921-2010	71
6.1.2.	DISCAPACIDADES AUDITIVA, del LENGUAJE, Y GENERAL	72
6.1.3.	URBANIZACION/ MARGINACION EN LAS ENTIDADES	74
6.1.4.	PERFILES DE LAS ENTIDADES SEGÚN SUS FAMILIAS	77
6.2.	LAS FAMILIAS ESTUDIADAS	79
6.2.1.	ASPECTOS ETICOS Y LEGALES	79
6.2.2.	PERFILES DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS	79
6.2.2.1.	MODELOS DE CONFORMACION PARA ESTUDIO DE LAS FAMILIAS	79
6.2.2.2.	NIVELES DE RE-EMPLAZO POBLACIONAL	81
6.2.2.3.	CONSANGUINIDAD, ENDOGAMIA Y PERDIDAS REPRODUCTIVAS	82
6.2.2.4.	GEMELARIDAD	83
6.2.2.5.	POLIGAMIA	83
6.2.2.6.	DISFUNCION FAMILIAR	84
6.2.2.7.	PATRONES DE HERENCIA	85
6.2.2.8.	MARCADORES GENETICOS Y EQUILIBRIO POBLACIONAL	85
6.2.3.	ESTUDIO POBLACIONAL SEGUN APELLIDOS DE FAMILIAS	87
6.2.3.1.	PROCEDENCIAS GEOGRAFICAS SEGÚN LAS GENEALOGIAS	88
6.2.3.2.	PROCEDENCIAS ANCESTRALES DE LOS APELLIDOS	90
6.2.4.	CO – MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS <i>PROPOSITI</i>	93
6.2.4.1.	PERFILES DE PADECIMIENTOS FAMILIARES	93
6.2.4.2.	PERFILES DE DISTRIBUCION DE PADECIMIENTOS FAMILIARES	94
6.2.5.	INMUNO – RESPUESTA a AGENTES Grupo TORCH	96
6.2.5.1.	RESULTADOS GENERALES DEL GRUPO TORCH	96
6.2.5.2.	RESULTADOS POR TIPO DE AGENTE TORCH	97
6.3.	LAS PERSONAS ESTUDIADAS	101
6.3.1.	<i>PROPOSITI</i>	101
6.3.1.1.	PERFILES FAMILIARES Y DEMOGRAFICOS	101
6.3.1.2.	VALORACION AUDIOMETRICA Y PERFILES	102
6.3.1.3.	LA HIPOACUSIA POR ENTIDAD FEDERATIVA ESTUDIADA	104
6.3.1.4.	GENOTIPOS Y GENOTIPIFICACION POR SECUENCIACION	106
6.3.1.5.	HIPOACUSIA, MUTACIONES Y PATRONES CLINICOS DE HERENCIA	108
6.3.2.	<i>CONTROLES</i>	115
6.3.2.1.	PERFILES DEMOGRAFICOS	115
6.3.2.2.	AUDIOMETRIAS DE MUSICOS <i>CONTROLES</i>	116
6.3.2.3.	PREVENCION DE LA PERDIDA AUDITIVA EN <i>CONTROLES</i>	122
6.3.2.4.	GENOTIPOS Y AUDIOMETRIAS EN <i>CONTROLES</i> HOMOCIGOTOS	124
6.4.	LAS PROTEINAS <i>CONEXINAS 26 y 30</i> INVOLUCRADAS	125
6.4.1.	SEMEJANZAS	125
6.4.2.	DIFERENCIAS	130
6.4.3.	LOS TIPOS DE AMINOACIDOS PRESENTES	132
6.5.	LOS GENES <i>GJB2 y GJB6</i> ESTUDIADOS	137
6.5.1.	SECUENCIAS PRE-, EXONICAS y –POST de <i>GJB2 y GJB6</i>	137
6.5.2.	MUTACIONES EN LA SECUENCIA EXONICA de <i>GJB2</i>	139
6.5.3.	MUTACIONES ENCONTRADAS EN ESTE ESTUDIO	140
6.5.3.1.	MUTACIONES ENCONTRADAS EN EL GEN <i>GJB2</i>	140
6.5.3.1. 1.	PRIMERA REGION INTRACELULAR (IC1)	141
6.5.3.1. 2.	PRIMERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM1)	146
6.5.3.1. 3.	PRIMERA REGION EXTRACELULAR (EC1)	156
6.5.3.1. 4.	SEGUNDA REGION TRANSMEMBRANAL (TM2)	161
6.5.3.1. 5.	SEGUNDA REGION INTRACELULAR (IC2)	164
6.5.3.1. 6.	TERCERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM3)	165
6.5.3.1. 7.	SEGUNDA REGION EXTRACELULAR (EC2)	167
6.5.3.1. 8.	CUARTA REGION TRANSMEMBRANAL (TM4)	168
6.5.3.1. 9.	TERCERA REGION INTRACELULAR (IC3)	169
6.5.3.1.10.	DIMUTACION Transición/Transversión [p.F311 + p.V84M] ‘San Carlos’	170
6.5.3.1.11.	GEN(ES) SIN MUTACION, SILVESTRE(S) o ‘Wild type’	181
6.5.3.2.	MUTACION ENCONTRADA EN EL GEN <i>GJB6</i>	182
6.5.3.2.1.	MUTACION POR DELECCION c.de <i>GJB6-D1351830</i>	184

6. RESULTADOS

Se dividen en DOS: la **PRIMERA PARTE** es el *estudio genético comparativo en distintas regiones geográficas* (entidades federativas) de la República Mexicana (pp. 68 a 136), con base en datos demográficos, epidemiológicos, genealógicos e históricos de N=95 familias (n=109 casos) de Michoacán, Sonora, Durango, Coahuila y Tamaulipas y de N=100 controles de Conservatorios de Música en quienes todos se realizaron estudios individuales con marcadores genéticos no moleculares, serología anti-TORCH y audiológicos, para definir el perfil de mestizaje y el equilibrio genético de esas 'poblaciones'. La exposición en cinco Apartados, el último de los cuales es propiamente

La **SEGUNDA PARTE**: *estudio genético comparativo en distintas regiones geográficas* (pp. 137 a 184), con base en datos moleculares de los casos *índice* de cada familia (tomando algunos controles de la hermandad o progenitores para obtención de la cuenta génica directa, y de controles músicos originarios de la entidad federativa de referencia), con excepción de la 'población' de Sonora (por causas ajenas) que fue sustituida por igual cantidad de pacientes del Servicio de Genética del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA seleccionados y pareados lo mejor posible *antes* de la tipificación genética, como se mencionó en Metodología.

El orden de exposición (Apartados) es: ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS y análisis de las fuentes (censos nacionales de población en relación a la discapacidad particularmente la auditiva), con lo que se obtuvo la panorámica a lo largo de un siglo (1900-2010). La configuración cambiante y a la vez persistente en algunas regiones del país y entidades federativas traducen el dinamismo del problema. En efecto, así como fallecen los discapacitados, las causas que los ocasionan pueden permanecer o cambiar; la persistencia supraproporcional a la población sugiere factores hereditarios.

Las FAMILIAS ESTUDIADAS, tipo y configuración, rasgos principales, situación y posición del paciente, hermandad, progenitores y otros familiares; procedencias y apellidos ancestrales. Por las genealogías se vio la riqueza potencial en información de la co-morbilidad familiar: aunque los *propositi* son 'sanos', en su hermandad o ancestros hay *agregación* además de posible influencia medio geográfico-¿ambiental?. Su comparativa con la epidemiología nacional muestra semejanzas (y diferencias muy notorias para alguna entidad federativa). Parte de esta co-morbilidad, la inmunorrespuesta a agentes del grupo TORCH, con aparente 'patrón' de menor cuantía en anticuerpos globulínicos contra agentes *T.gondii*, *Citomegalovirus* y *Rubivirus* de casos índice, independientemente del agente, geografía o edad.

Las PERSONAS ESTUDIADAS (casos y controles), su tipificación en los sistemas ABO, Duffy (Fy), MN y Rh, mestizaje y equilibrio genético poblacional; las valoraciones audiométricas (principal criterio de inclusión).

Las PROTEINAS INVOLUCRADAS, su comparativa como referente para mejor comprensión de las mutaciones encontradas y sus efectos clínicos.

Los GENES *GJB2* y *GJB6*, su comparativa de secuencias y estructuras proteicas primarias, el mapeo geográfico con distribución diferencial y panorámica nacional.

6.1. LAS ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS

6.1.1. LA DISCAPACIDAD AUDITIVA, CENSOS y GEOGRAFIA

La tercera en frecuencia en la República Mexicana, tiene mayor afectación en algunas entidades federativas, de las que se seleccionaron cinco (Cuadro No. 6.1.1.); en el lapso 1900-2010, los cambios proporcionales ["Y"] más notables ocurrieron en la *población discapacitada* (PD) en relación a la *población general* (PG), y prácticamente diez veces más, entre *población general* y *población con sordera* (PS) (Cuadro No. 6.1.2. y Gráfica No. 6.1.)

Cuadro No. 6.1.1.

REGIONES o ENTIDADES FEDERATIVAS SELECCIONADAS

Entidad Fed.	POB. TOTAL	Prop.	DISCAP.	ESCUCCHAR	Prop.	Prop. E.Nal.	n/N	Hablar Prop.	H:E
La República	112,336,538	1.00000	4,527,784	498,640	0.11013	1.00000	272/347	0.08868	0.81
Michoacán	4,351,037	0.03870	212,874	24,592	0.11550	0.04932	10/0	0.08490	0.74
Durango	1,632,934	0.01450	84,808	8,575	0.10111	0.01720	4/15	0.07781	0.77
Sonora	2,662,480	0.02370	119,866	11,522	0.09610	0.02310	6/3	0.08790	0.91
Coahuila	2,748,391	0.02450	122,185	13,425	0.10987	0.02690	6/2	0.08090	0.74
Tamaulipas	3,268,554	0.02910	130,765	12,256	0.09370	0.02460	7/17	0.09100	0.97
TODAS:	14,663,396	0.13053	670,498	70,370	0.10495	0.14112	33/ 37	0.08500	0.60

FUENTE: XIII CENSO GENERAL DE POBLACION Y VIVIENDA, 2010 (Ref. No. 92); " n/N": A estudiar/ Estudiados por TAN en 2010. Estados que tienen mayor proporción de sordos, dada su población.

Cuadro No. 6.1.2.

INCREMENTOS PROPORCIONALES 1900-2010 en la REPUBLICA MEXICANA

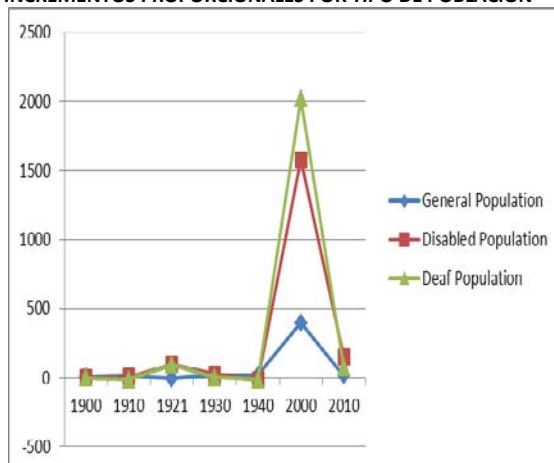
POBLACION	1900		CAMBIO	2010	'Y'
GENERAL (PG)	15, 160,369 hab.	(100.0%)	→	112, 336, 538 hab.	(100.0%) + 640.99%
DISCAPACITADA (PD)	31,245 hab.	(0.2%)	→	4, 527, 784 hab.	(4.0%) +14, 391.23%
SORDA (PS)	7,774 hab.	(0.05%)	→	498, 640 hab.	(0.44%) + 6,314.20%

FUENTE: II a XIII Censos Nacionales de Población de la República Mexicana 1900 – 2010. Elaboración propia, F. Loeza B.

Los cambios proporcionales ['Y'] habidos entre los cuatro grupos etarios formados (0-10, 11-15, 16-65 y ≥66 años) a través de los ocho *periodos intercensales* (1. Censos II y III; 2. Censos III y IV; 3. Censos IV y V; 4. Censos V y VI; 5. Censos II y VI; 6. Censos VI y XII; 7. Censos XII y XIII; y 8. Censos VI y XIII), fueron mayores entre las poblaciones de mayor y de menor edades (Gráfica No. 6.1.2.)

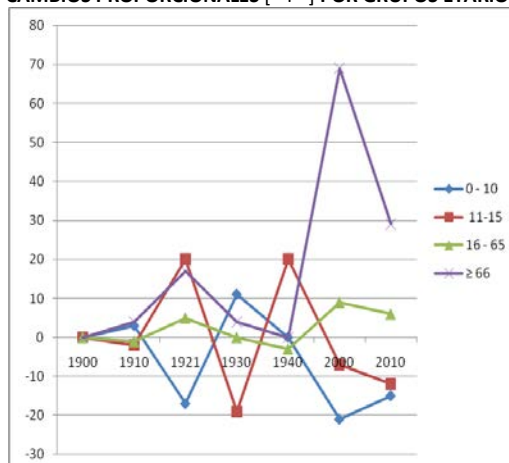
Gráfica No. 6.1.1.

INCREMENTOS PROPORCIONALES POR TIPO DE POBLACION



Gráfica No. 6.1.2.

CAMBIOS PROPORCIONALES ["Y"] POR GRUPOS ETARIOS



Las curvas muestran grandes ascenso y descenso por el lapso *perdido* de información sobre discapacidades (1950 a 1990), y a los cambios en la curva de crecimiento del país. Empero, es notable que la curva de la población sorda (*Deaf Population*) es cualitativamente mayor que la discapacitada (*Disabled Population*) y ambas, mayores que la población general aunque en 2010 la sorda es cualitativamente menor que la discapacitada. El grupo etario con edad ≥66 años es mayor que los demás grupos y el de menor edad (0-10 años) la única con ascenso. Esto es relevante por la discapacidad censal "desde el nacimiento".

6.1.1.1. LA GEOGRAFIA DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA 1900-2010:

Las geografías de las discapacidades auditiva y del lenguaje son distintas: para la primera, las entidades federativas más afectadas son Durango y Michoacán; para la segunda, Guerrero y Puebla. Cuasi *concordante* en ambas, Michoacán en más de noventa años (1921-2010): al menos tres generaciones humanas y como se mostraba en mapa “Sordos y sordomudos” de Orvañanos, 1889 (‘Antecedentes’ y Ref. No. 144).

El estudio comparativo por censo, entidad federativa y tipo de discapacidad (con énfasis en la auditiva y comparándola con la del lenguaje), muestran problemas, relevancia y geografías diferentes. La sumatoria del puntaje (0, 1 y 2) otorgado a los fenotipos demográficos según prevalencias censales y proporcionalidad respecto a la discapacidad en general (Cuadros Nos. 6.1.3. y 6.1.4.), permitió elaborar los mapas.

Cuadro No. 6.1.3.

FENOTIPOS DEMOGRAFICOS Y PREVALENCIA DE LA DISCAPACIDAD AUDITIVA (1900 – 2010)

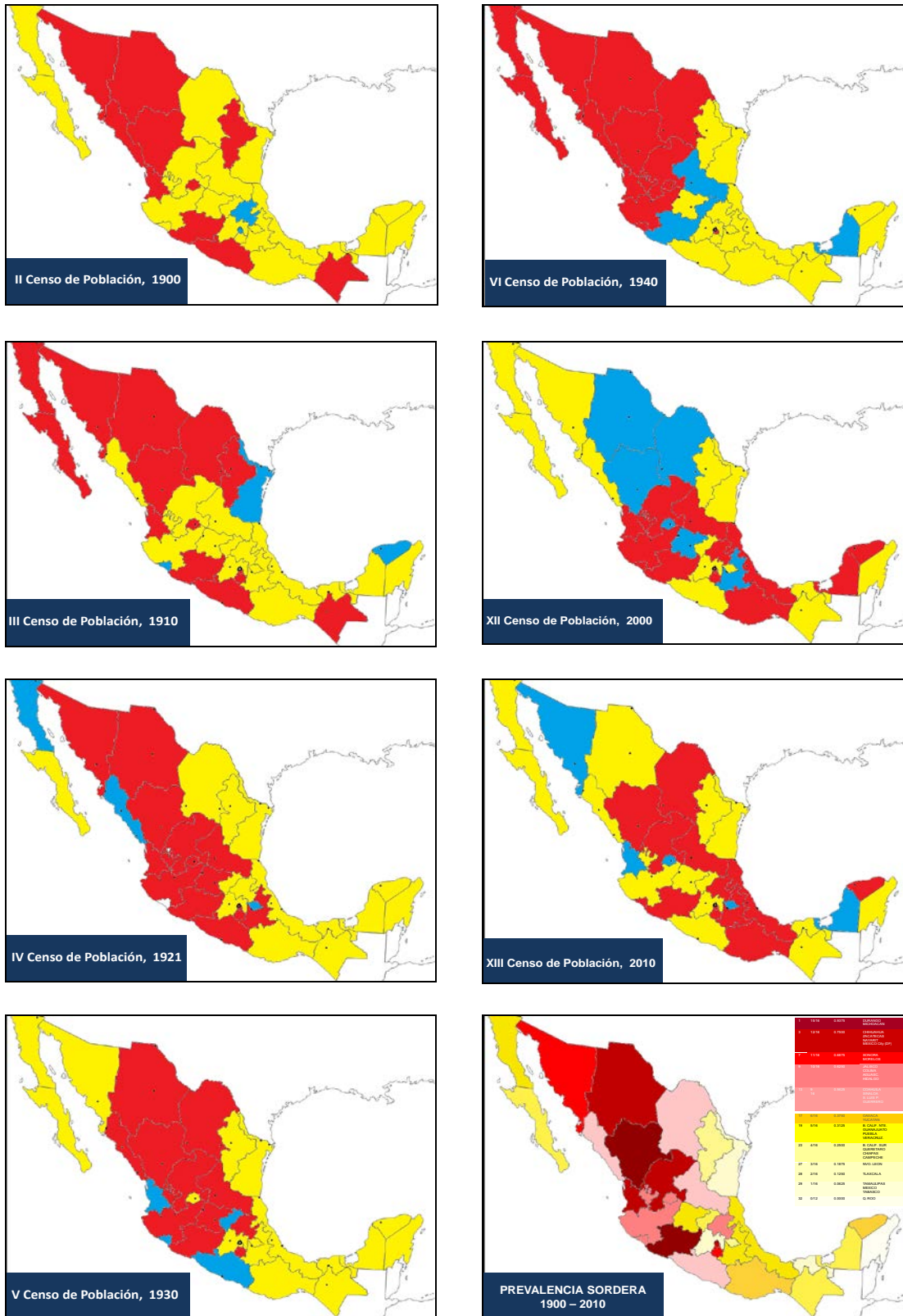
(estimación a partir de las proporciones poblacionales y de las personas con discapacidad auditiva en censos)*

Orden	Entidad Fed.	1889	1900	1910	1921	1930	1940	2000	2010	Σ	Prop.
1.	DURANGO	2	2	2	2	2	2	1	2	15/16	0.9375
1.	MICHOACAN	2	2	2	2	2	1	2	2	15/16	0.9375
3.	CHIHUAHUA	1	2	2	2	2	2	1	0	12/16	0.7500
3.	ZACATECAS	2	0	0	2	2	2	2	2	12/16	0.7500
3.	NAYARIT	0	2	2	2	1	2	2	1	12/16	0.7500
3.	DTO. FEDERAL	0	2	2	2	0	2	2	2	12/16	0.7500
7.	SONORA	2	2	2	2	0	2	0	1	11/16	0.6875
7.	MORELOS	1	0	2	2	2	0	2	2	11/16	0.6875
9.	COLIMA	0	0	1	2	1	2	2	2	10/16	0.6250
9.	JALISCO	2	0	0	2	2	2	2	0	10/16	0.6250
9.	AGUASCALIENTES	0	2	2	2	0	2	1	1	10/16	0.6250
9.	HIDALGO	2	1	0	0	2	1	2	2	10/16	0.6250
13.	COAHUILA	0	0	2	0	2	2	1	2	9/16	0.5625
13.	SINALOA	2	2	0	1	2	2	0	0	9/16	0.5625
13.	GUERRERO	2	2	2	2	1	0	0	0	9/16	0.5625
13.	SN. LUIS POTOSI	0	0	0	2	2	0	1	0	9/16	0.5625
17.	GUANAJUATO	0	0	0	2	2	0	1	0	5/16	0.4375
18.	OAXACA	2	0	0	0	0	0	2	2	6/16	0.3750
18.	YUCATAN	1	0	1	0	0	0	2	2	6/16	0.3750
20.	BAJA CALIF. NTE.	0	0	2	1	0	2	0	0	5/16	0.3125
20.	PUEBLA	0	0	0	2	0	0	1	2	5/16	0.3125
20.	VERACRUZ	1	0	0	0	0	0	2	2	5/16	0.3125
23.	BAJA CALIF. SUR	0	0	2	0	0	2	0	0	4/16	0.2500
23.	QUERETARO	2	0	0	0	1	1	0	0	4/16	0.2500
23.	CAMPECHE	0	0	0	0	0	1	2	1	4/16	0.2500
23.	CHIAPAS	0	2	2	0	0	0	0	0	4/16	0.2500
27.	NUEVO LEON	1	2	2	0	0	0	0	0	3/16	0.1875
28.	TLAXCALA	0	0	0	1	0	0	0	1	2/16	0.1250
29.	TAMAULIPAS	0	0	1	0	0	0	0	0	1/16	0.0625
29.	MEXICO	1	0	0	0	0	0	0	0	1/16	0.0625
29.	TABASCO	1	0	0	0	0	0	0	0	1/16	0.0625
32.	QUINTANA ROO	n. e.	n. e.	n. e.	0	0	0	0	0	0/10	0.0000
Entidades Federativas en:		1889	1900	1910	1921	1930	1940	2000	2010	Σ	Prop.
Σ :		27/62	23/62	31/62	33/64	26/64	31/64	32/64	31/64	242/512	0.4727
Proporción :		0.4355	0.3710	0.5000	0.5156	0.4063	0.4844	0.5000	0.4844	0.4727	.
No. de Orden:		6	8	2	1	7	4	2	4	.	.

*: Se asignó una calificación de “2” si había una mayor proporción de personas con discapacidad auditiva de lo que poblacionalmente le correspondería en ese censo; una calificación de “1” si era proporcional; y de “0” si era menor. La ‘proporción’ de la última columna representa a la sumatoria obtenida cuyo denominador es la máxima calificación posible siendo más alta cuando no hubo variación y el puntaje fue máximo (lo que revela posibles genotipos o causas para la discapacidad auditiva). DE ESTE CUADRO, EXTRACTADO Y COLOREADO SITUADO EN EL ULTIMO RECUADRO DE FIGURA No. 6.1.3. (y FIGURA No. 6.1.5.) SE OBTUVO LA INFORMACION PARA LOS MAPAS.

Figura No. 6.1.3.

PREVALENCIA DE LA DISCAPACIDAD POR SORDERA EN LA REPUBLICA MEXICANA



Proporción Pob. Sorda >Pob. estatal ■ Proporción Pob. Sorda = Pob. estatal ■ Proporción Pob. Sorda <Pob. estatal ■

6.1.1.2. LA GEOGRAFIA DE LA DISCAPACIDAD DEL LENGUAJE 1921-2010:

Figura No. 6.1.4.

PREVALENCIA DE LA DISCAPACIDAD DEL LENGUAJE EN LA REPUBLICA MEXICANA

IV CENSO, 1921



XII CENSO, 2000



V CENSO, 1930



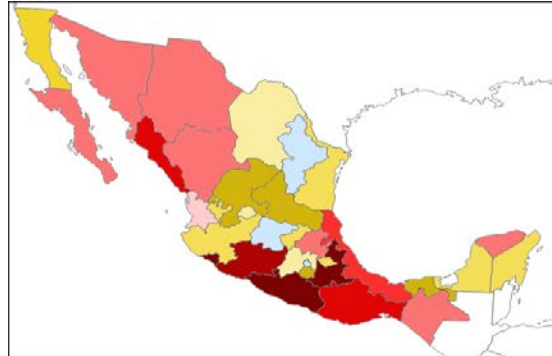
XIII CENSO, 2010



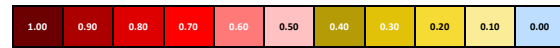
VI CENSO, 1940



PREVALENCIA 1921 - 2010



Proporción Pop. Muda > Pop. estatal	Proporción Pop. Muda = Pop. estatal	Proporción Pop. Muda < Pop. estatal	
---	---	---	--



*: según número de orden de cada entidad federativa.

FUENTE: Censos Nacionales de Población INEGI 1900-2010. Elaboración propia FLB.

6.1.2. DISCAPACIDADES AUDITIVA, del LENGUAJE, Y GENERAL:

Las proporciones poblacionales de la discapacidad del lenguaje en relación a la población nacional, oscilan entre poco más del 0.1 (Durango) a casi el 0.4 (Michoacán); en discapacidad auditiva, van del 0.9 (Tamaulipas) al 0.12 (Michoacán) estatalmente, y en lo nacional de 0.2 (Durango) a 0.5 (Michoacán). En la prevalencia de la sordera 1900-2010, Durango y Michoacán son los más afectados (Figura No. 6.1.3.); actualmente el segundo parece estar *más* afectado (la diferencia es real y muy grande: $z=178.13$, $p<<0.0001$).

Tomando como “*numerador*” ya sea a la discapacidad auditiva o del lenguaje y como “*denominador*” a todas las discapacidades en general (Cuadros Nos. 6.1.4. y 6.1.5.); en DURANGO la auditiva es particularmente relevante (Figura No. 6.1.5.)

Cuadro No. 6.1.4.

FENOTIPOS DEMOGRAFICOS y PREVALENCIA de la DISCAPACIDAD EN GENERAL (1900–2010)

(estimación a partir de las proporciones poblacionales y de las personas con discapacidad en censos)*

Orden	Entidad Fed.	1889	1900	1910	1921	1930	1940	2000	2010	Σ	Prop.
1.	DURANGO	-	2	2	2	2	2	2	2	14/14	1.0000
1.	ZACATECAS	-	2	2	2	2	2	2	2	14/14	1.0000
3.	SONORA	-	2	2	2	2	2	1	2	13/14	0.9286
4.	CHIHUAHUA	-	2	2	2	2	2	1	1	12/14	0.8571
5.	AGUASCALIENTES	-	2	2	2	2	1	1	1	11/14	0.7857
5.	DTO. FEDERAL	-	2	2	2	0	2	1	2	11/14	0.7857
7.	NAYARIT	-	2	2	1	1	1	2	1	10/14	0.7143
7.	GUERRERO	-	2	2	2	2	2	0	0	10/14	0.7143
9.	BAJA CALIF. SUR	-	0	2	2	2	2	1	0	9/14	0.6429
9.	COAHUILA	-	0	2	0	1	2	2	2	9/14	0.6429
9.	SN. LUIS POTOSI	-	0	1	2	2	0	2	2	9/14	0.6429
9.	JALISCO	-	0	0	2	2	2	2	1	9/14	0.6429
13.	SINALOA	-	2	0	1	2	2	1	0	8/14	0.5714
13.	MICHOACAN	-	2	0	0	2	0	2	2	8/14	0.5714
13.	MORELOS	-	1	1	2	1	0	1	2	8/14	0.5714
13.	HIDALGO	-	2	0	0	2	0	2	2	8/14	0.5714
17.	NUEVO LEON	-	2	2	0	1	2	0	0	7/14	0.5000
17.	GUANAJUATO	-	2	1	0	1	0	1	2	7/14	0.5000
19.	TAMAULIPAS	-	2	2	0	0	1	1	0	6/14	0.4286
19.	COLIMA	-	0	0	1	1	2	1	1	6/14	0.4286
19.	YUCATAN	-	0	2	0	0	0	2	2	6/14	0.4286
22.	BAJA CALIF. NTE.	-	1	2	0	0	2	0	0	5/14	0.3571
23.	MEXICO	-	0	2	1	1	0	0	0	4/14	0.2857
23.	PUEBLA	-	2	0	2	0	0	0	0	4/14	0.2857
23.	VERACRUZ	-	0	0	0	0	0	2	2	4/14	0.2857
23.	TABASCO	-	0	0	0	0	1	2	1	4/14	0.2857
23.	CAMPECHE	-	0	1	0	0	0	2	1	4/14	0.2857
28.	QUERETARO	-	2	0	0	1	0	0	0	3/14	0.2143
28.	TLAXCALA	-	0	0	2	1	0	0	0	3/14	0.2143
30.	OAXACA	-	0	0	0	0	0	0	2	2/14	0.1428
30.	CHIAPAS	-	2	0	0	0	0	0	0	2/14	0.1428
32.	QUINTANA ROO	-	0	0	0	0	0	0	0	0/10	0.0000
	Σ :	-	36/62	34/62	30/64	33/64	30/64	34/64	33/64	230/444	0.5180
	Proporción :	-	0.5806	0.5484	0.4688	0.5156	0.4688	0.5313	0.5156	0.5180	.
	No. de Orden:	-	1	2	6	4	6	3	4	.	.

*: Se asignó una calificación de “2” si había una mayor proporción de personas con discapacidad auditiva de lo que poblacionalmente le correspondería en ese censo; una calificación de “1” si era proporcional; y de “0” si era menor. La ‘proporción’ de la última columna representa a la sumatoria obtenida cuyo denominador es la máxima calificación posible siendo más alta cuando no hubo variación y el puntaje fue máximo. **DE ESTE CUADRO, EXTRACTADO Y COLOREADO SITUADO EN EL RECUADRO BAJO DE LA FIGURA No. 6.1.5., SE OBTUVO LA INFORMACION PARA EL MAPA.**

Cuadro No. 6.1.5.

REGIONES o ENTIDADES FEDERATIVAS SELECCIONADAS PARA ESTUDIO SNSNS

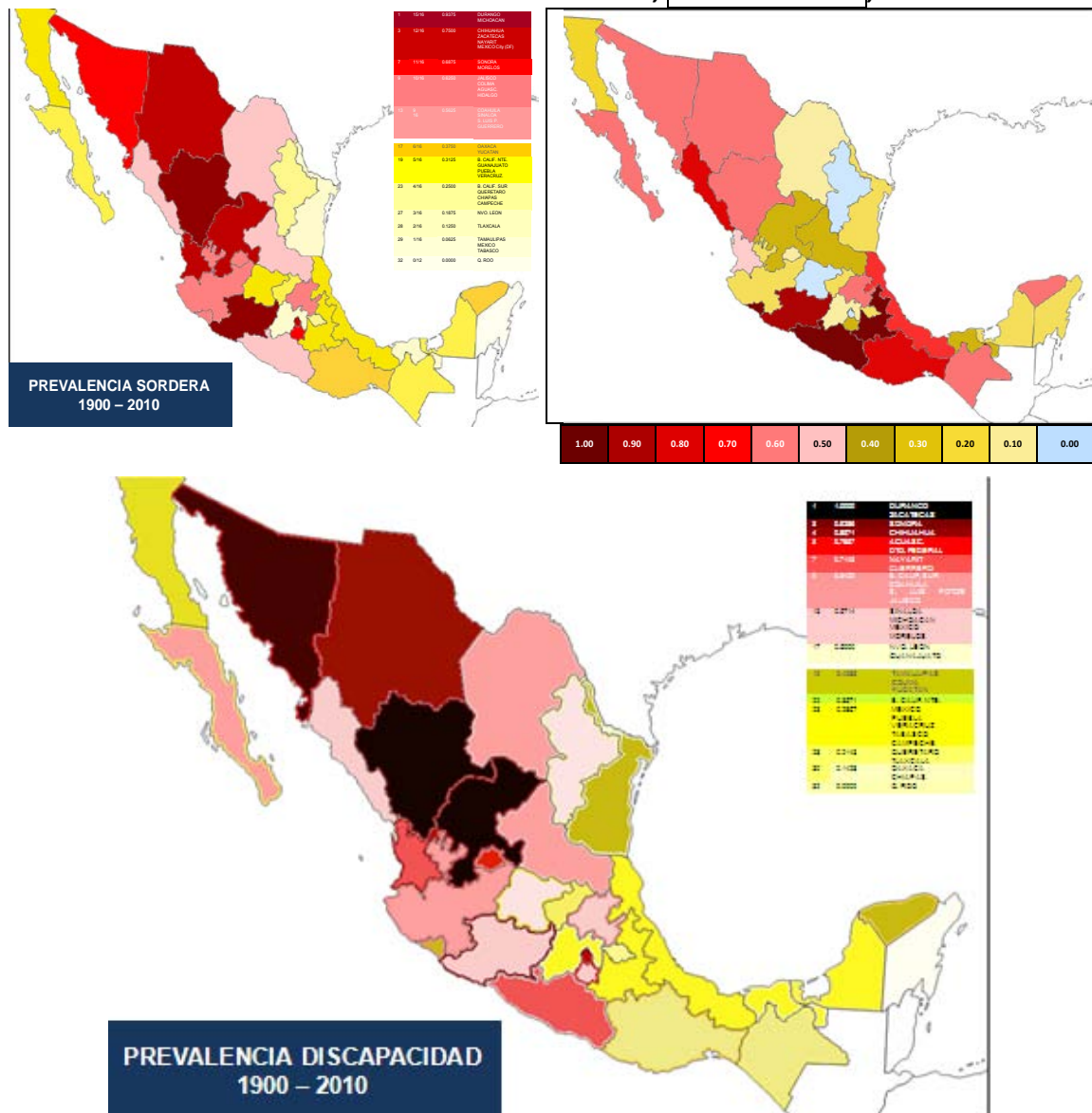
Entidad Fed.	POB. TOTAL	Prop.	DISCAP.	ESCUCHAR	Prop.	Prop. E. Nal.	n/N	Hablar Prop.	H:E
Michoacán	4,351,037	0.03870	212,874	24,592	0.11550	0.04932	10/0	0.08490	0.74
Durango	1,632,934	0.01450	84,808	8,575	0.10111	0.01720	4/15	0.07781	0.77
Sonora	2,662,480	0.02370	119,866	11,522	0.09610	0.02310	6/3	0.08790	0.91
Coahuila	2,748,391	0.02450	122,185	13,425	0.10987	0.02690	6/2	0.08090	0.74
Tamaulipas	3,268,554	0.02910	130,765	12,256	0.09370	0.02460	7/17	0.09100	0.97
TODAS:	14,663,396	0.13053	670,498	70,370	0.10495	0.14112	33/ 37	0.08500	0.60
El País:	112,336,538	1.00000	4,527,784	498,640	0.11013	1.00000	272/347	0.08868	0.81

FUENTE: XIII CENSO GENERAL DE POBLACION Y VIVIENDA, 2010 (Ref. No. 92); " n/N": A estudiar/ Estudiados por TAN en 2010. Estados que tienen mayor proporción de sordos, dada su población.

Las proporciones de la discapacidad de lenguaje son menores (≈ 0.08 a casi 0.09 en Coahuila y Tamaulipas), y no tienen relación con la distribución de lenguas indígenas (como factor ‘enmascarador’ de datos, no es problema por diferente idioma) (Figuras Nos. 6.1.5. y 6.1.6.)

Figuras No. 6.1.5.

PREVALENCIAS DE DISCAPACIDADES AUDITIVA, DEL LENGUAJE, Y GENERAL



6.1.3. URBANIZACION/ MARGINACION EN LAS ENTIDADES:

A lo largo del tiempo (análisis realizado), las proporciones (o desproporciones) entre población estatal y población con sordera se compararon también con las zonas de urbanización en que fue dividido el país en 2010 para la encuesta ENADIS (Encuesta Nacional sobre Discriminación en México). El factor de riesgo para sordera neurosensorial por medio ambiente social (marginación) es indirecto y sobre todo por las hipotéticas condiciones de insalubridad que favorecieren infecciones y secundariamente pérdida del oído. Esto, aunque en forma indirecta, podrían perfilarlo los índices de urbanización. Probablemente los criterios para considerar a una entidad federativa como “marginada” en 1982 o “urbanizada” en 2010 son diferentes, pero pueden compararse: de la marginación *muy alta*, la homóloga sería la urbanización *muy baja*, etc. Así, MICHOACAN era marginado medio alto en 1982 y en 2010 tiene urbanización media baja; SONORA marginación media baja y urbanización media baja; DURANGO, marginado medio alto y ahora baja urbanización; COAHUILA marginado medio bajo y ahora urbanizado alto; TAMAULIPAS, marginación media baja y ahora urbanización alta (Figura No. 6.1.6.). A diferencia de la discapacidad del lenguaje, la marginación sí está muy relacionada a los grupos étnicos amerindios mexicanos.

Figura No. 6.1.6.



Los escenarios (vistos desde el ángulo “marginación” o “urbanización”) son muy semejantes intrínsecamente aún, a una generación de distancia (28 años) pero muy diferentes para una misma discapacidad: la hipoacusia/ sordera. Lo relevante de esto, son los recursos para atenderla/ prevenirla (naturales, humanos, económicos, educativos, sociales, etc.). La ENADIS 2010 fue un “instrumento de diagnóstico y previsión, pero también de diseño, ejecución y monitoreo de políticas públicas” (Ref. No. 27). Aún no hay concreción de ello.

[Una reflexión obligada, es que el pensamiento insurgente, enarbolado también por el revolucionario, era “acabar con la indigencia” y “distribuir la riqueza”; es vergonzante que apenas la proporción de 0.53 de las entidades federativas del país tenga una urbanización al menos *media*, independientemente de la extensión territorial menor como serían Tlaxcala o Aguascalientes].

Tomando en cuenta la regionalización ENADIS 2010, para ponderar lo encontrado en relación a las discapacidades *general* (DG), *auditiva* (DA) y *del lenguaje* (DL), y a estas dos entre sí, se hizo una comparativa entre las entidades federativas seleccionadas (Michoacán, Sonora, Durango, Coahuila, Tamaulipas) (Cuadro No. 6.1.6.)

Cuadro No. 6.1.6.

PUNTAJES DE FENOTIPOS DEMOGRAFICOS según PREVALENCIA DE DISCAPACIDADES GENERAL, AUDITIVA y del LENGUAJE EN LA REPUBLICA MEXICANA (1900 – 2010)*

Orden y Tipo**	Entidad Fed.	1889	1900	1910	1921	1930	1940	2000	2010	Σ	Prop.
13-DG.	MICHOACAN	-	2	0	0	2	0	2	2	8/14	0.5714
1-DA.	MICHOACAN	2	2	2	2	2	1	2	2	15/16	0.9375
4-DL.	MICHOACAN	c/ SM	c/ SM	c/ SM	2	2	1	2	2	9/10	0.9000
1-DG.	DURANGO	-	2	2	2	2	2	2	2	14/14	1.0000
1-DA.	DURANGO	2	2	2	2	2	2	1	2	15/16	0.9375
8-DL.	DURANGO	c/ SM	c/ SM	c/ SM	0	2	2	0	2	6/10	0.6000
3-DG.	SONORA	-	2	2	2	2	2	1	2	13/14	0.9286
7-DA.	SONORA	2	2	2	2	0	2	0	1	11/16	0.6875
8-DL.	SONORA	c/ SM	c/ SM	c/ SM	2	0	2	0	2	6/10	0.6000
9-DG.	COAHUILA	-	0	2	0	1	2	2	2	9/14	0.6429
13-DA.	COAHUILA	0	0	2	0	2	2	1	2	9/16	0.5625
27-DL.	COAHUILA	c/ SM	c/ SM	c/ SM	0	0	0	0	1	1/10	0.1000
19-DG.	TAMAULIPAS	-	2	2	0	0	1	1	0	6/14	0.4286
29-DA.	TAMAULIPAS	0	0	1	0	0	0	0	0	1/16	0.0625
21-DL.	TAMAULIPAS	c/ SM	c/ SM	c/ SM	0	0	0	1	1	2/10	0.2000

URBANIZACION BAJA MEDIA ALTA MUY ALTA

*: Estimados a partir de las proporciones poblacionales y de las personas con discapacidad auditiva y separadamente, de las personas con discapacidad del lenguaje. Se asignó una calificación de "2" si había una mayor proporción de personas con discapacidad auditiva de lo que poblacionalmente le correspondería en ese censo; una calificación de "1" si era proporcional; y de "0" si era menor. La 'proporción' de la última columna representa a la sumatoria obtenida cuyo denominador es la máxima calificación posible siendo más alta cuando no hubo variación y el puntaje fue máximo (lo que revela posibles genotipos o causas para las discapacidades auditiva y del lenguaje: DISTINTAS aunque en ocasiones CONCOMITANTES) **: Número de orden por tipo de discapacidad (General: DG; Auditiva: DA, y del lenguaje DL). FUENTE: Censos nacionales.

La *discapacidad general* (DG) tuvo su máximo o acmé hacia 1900 (36/62: 0.58); la *auditiva* (DA) es de una proporción mayor a la *del lenguaje*, como se revela en los censos, y alcanzó su mayor puntaje hacia 1921 (33/64: 0.52) en tanto que la *del lenguaje* (DL), en el 2010 (37/64: 0.58) incluso más grande que la más alta para la discapacidad *auditiva* en su acmé. Más aún, las proporciones en importancia se invierten hacia 2010, lo que llama la atención ¿una alerta para estos problemas? Esto también se revela en el número de orden: la *auditiva* fue la primera en 1921 (pos-revolución) y la *del lenguaje* en 2010 (Cuadro No. 6.1.7.). Es probable que hacia 1900 la *discapacidad general* haya tenido relación directa con la edad de la población (más longeva).

Cuadro No. 6.1.7.

PUNTAJES/PROPORCIONES de DISCAPACIDADES GENERAL, AUDITIVA y LENGUAJE

Discapacidad en Entidades fed.(↓) y Censos (→)	1889	1900	1910	1921	1930	1940	2000	2010	Σ	Prop.
Σ _{DG} :	-	36/62	34/62	30/64	33/64	30/64	34/64	33/64	230/444	0.5180
Σ _{DA} :	27/62	23/62	31/62	33/64	26/64	31/64	32/64	31/64	242/512	0.4727
Σ _{DL} :	-	-	-	26/64	24/64	27/64	29/64	37/64	143/320	0.4469
Proporción _{DG} :	-	0.5806	0.5484	0.4688	0.5156	0.4688	0.5313	0.5156	0.5180	·
Proporción _{DA} :	0.4355	0.3710	0.5000	0.5156	0.4063	0.4844	0.5000	0.4844	0.4727	·
Proporción _{DL} :	-	-	-	0.4063	0.3750	0.4219	0.4531	0.5781	0.4469	·
No. de Orden _{DG} :	-	1	2	6	4	6	3	4	·	·
No. de Orden _{DA} :	6	8	2	1	7	4	2	4	·	·
No. de Orden _{DL} :	-	-	-	4	5	3	2	1	·	·

*: Se asignó una calificación de "2" si había una mayor proporción de personas con discapacidad auditiva de lo que poblacionalmente le correspondería en ese censo; una calificación de "1" si era proporcional; y de "0" si era menor. La 'proporción' de la última columna representa a la sumatoria obtenida cuyo denominador es la máxima calificación posible siendo más alta cuando no hubo variación y el puntaje fue máximo. Todos los datos anteriores, van de acuerdo al puntaje, no a la proporción de pobladores respecto a cada entidad federativa o a toda la Nación.

La DISCAPACIDAD en GENERAL (DG) y la regionalización del país en *baja urbanización*, tienen el mismo número de orden (#1) las entidades federativas contiguas de Durango y Zacatecas; Morelos e Hidalgo, no contiguas (#13); Veracruz y Tabasco contiguas y Oaxaca y Chiapas también contiguas entre sí y con las otras dos (##23 y 30 respectivamente); y en *urbanización media* las contiguas en número de orden y geografía, Sonora (#3) y Chihuahua (#4). En el resto de las regiones no hay concordancia o contigüidad entre las entidades federativas, lo que revela tanto mayor discapacidad el NO del país y menor al SE, como seguramente distintas causas para discapacidad.

En relación a la DISCAPACIDAD AUDITIVA (DA) y la baja urbanización, están ‘cercanas’ en orden las entidades federativas de Durango y Zacatecas (#1 y #3: ¿genomas semejantes, como sugieren sus historias locales?); fuera de éstas, en ninguna otra región. No hay relación/ correlación entre la condición que sigue esta regionalización con esta discapacidad.

En relación a la DISCAPACIDAD DEL LENGUAJE (DL) y baja urbanización, tienen el mismo número de orden Zacatecas y San Luis Potosí (#16), y Campeche y Quintana Roo (#21); en urbanización media Chihuahua y Sonora (#8). Por ser contiguas geográficamente entre sí, podría tratarse también de genomas semejantes como una posible causa (no está en relación a la presencia de lenguas indígenas). Salvo estas excepciones, en ninguna otra de las regiones del país hay contigüidad.

[Bajo éste análisis, la relevancia de la sordera en relación a la discapacidad general es mayor en la baja urbanización en las entidades de **Durango** (#1 en ambas); su contigua Zacatecas (##1 y 3); Yucatán (##19 y 18); Campeche (#23 ambas), Tlaxcala (#28 ambas) y Quintana Roo (#32) [La escala va de ##1 a 32]. En la urbanización media, Chihuahua y **Sonora** (##4 y 3); Jalisco (#9); Sinaloa (#13) y Guanajuato (#17). **Michoacán** intermedio. Descartando a las cinco entidades con urbanización alta a muy alta (**Coahuila**, Nuevo León y **Tamaulipas**; estado de México y el Distrito Federal), la concordancia entre el número de orden (o contiguo) y la urbanización (baja o media), resultó de $K=0.93620$ o ‘cuasi perfecta’ de acuerdo a la escala de Landis y Koch, 1977 [<0.01 , pobre; 0.01 a 0.20, leve; 0.21 a 0.40, mediana; 0.41 a 0.60, moderada; 0.61 a 0.80, substancial; y 0.81 a 1.00, cuasi perfecta]:

Urbanización	Baja/ Muy Baja	Media	Alta	Muy alta	Σ :
Contigüidad	6	4	0	0	10
No-contig.	9	8	3	2	22
Σ :	15	12	3	2	32

→

Urbanización	Baja	Media	Σ :
Contig.	6	4	10
No-cont.	9	8	17
Σ :	15	12	27

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe} \quad \text{Donde:} \quad Pe = \frac{[(a+b)/n] \cdot [(a+c)/n] + [(b+d)/n] \cdot [(c+d)/n]}{1} \quad K = \frac{0.48544}{0.51852} \quad \boxed{K = 0.93620}$$

Pe: Proporción de concordancia esperada producida por el azar; Po: Proporción de concordancia observada.

Dado que la concordancia por azar es cercana al 50% (0.48544), se buscó índice de concordancia absoluta $\frac{a+d}{n}$ y específica $\frac{a}{n}$ que resultaron de 0.52 y 0.22 (*moderada a mediana*). Bajo la intención de buscar ASOCIACION entre nivel de urbanización y contigüidad y considerar el RIESGO RELATIVO (RR) se hicieron tablas de contingencia y su resumen en 2x2 considerando los estratos ‘baja’ y ‘media’ como uno, y ‘alta’ y ‘muy alta’ como otro. No hay asociación real ni existe mayor riesgo:

Urb.	B o M	A o MA	Σ :
Cont.	10	0	10
No-cont.	17	5	22
Σ :	27	5	32

$$\chi^2 = \frac{[(ad) - (bc)]^2 N}{(R_1)(R_2)(C_1)(C_2)} : \chi^2 = \frac{[(10)(5) - [(0)(17)]]^2 (32)}{(10)(22)(27)(5)} : \chi^2 = \frac{2500}{29700} : \boxed{\chi^2 = 0.084, p > 0.05 \text{ n.s.}}$$

El RIESGO RELATIVO APROXIMADO (RRA) por razón de momios, no existe: $RM = \frac{(ad)}{(bc)} = \frac{(10 \cdot 5)}{(0 \cdot 17)} = 0.00$

Así, “El nivel de urbanización no está asociado a la importancia de la sordera”.

Como el nivel de urbanización no muestra asociación real con la importancia de la sordera (según número de orden de las entidades federativas), deben ser otros los factores más relevantes para que aparezca concordante con “la discapacidad” en general. En las entidades donde los números de orden son el mismo o contiguo, debiera prestarse mayor atención al problema y detectar mejor sus factores de riesgo.

6.1.4. PERFILES DE LAS ENTIDADES SEGÚN SUS FAMILIAS

El crecimiento demográfico en la República mostró entre 1970 y 1995 (una generación), incremento proporcional en *hogares* de casi 119%. Los *hogares* pueden ser de dos tipos: los *familiares* (aquel en el que por lo menos uno de sus miembros tiene relación de parentesco consanguíneo, conyugal o político con el jefe de la familia) y los *no-familiares*. A su vez, los primeros pueden ser *nucleares* (constituidos por un jefe y su cónyuge o solo el jefe, con hijos no casados) o *extensos* (donde además hay uno o más parientes del jefe: hermanos, yernos, nueras, sobrinos, nietos, etc.) (Refs. Nos. 94 y 95). De las entidades federativas estudiadas, Sonora y Coahuila tuvieron mayor crecimiento 1970-1995 en *hogares* (Cuadro No. 6.1.8.)

Cuadro No. 6.1.8.

EVOLUCION DE LOS HOGARES EN LAS ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS

ENTIDAD FED.	1970*	1990	1995	1970-95
MICHOACAN	418,767	667,659	823,574	96.7%
SONORA	198,412	380,407	482,029	142.9%
DURANGO	169,536	262,378	305,260	80.1%
COAHUILA	208,888	409,121	492,719	135.9%
TAMAULIPAS	276,884	492,044	600,343	116.8%
NACIONAL	9,081,208	16,202,846	19,848,319	118.6%

*: Familias censales definidas como núcleos conyugales a los que pueden agregarse hijos, otros parientes y/o no-parientes, y personas que viven solas. FUENTE: INEGI, Ref. No. 94, p.3.

El tamaño promedio nacional de los *hogares familiares*, fue en 1995 de 4.8 miembros; en las entidades federativas estudiadas, dos por arriba: Michoacán y Durango (4.9 c/u) y tres por debajo: Coahuila (4.6), Sonora (4.5) y Tamaulipas (4.4), con el menor promedio de todos inclusive nacional; esto parece reflejar la inmigración (hogares de 1 o 2 personas solamente) y contribuye a explicar porqué no está en equilibrio poblacional. Los promedios de hijos por este tipo de hogar fueron: nacional 2.4; Michoacán 2.7; Durango 2.5; Coahuila 2.3; Sonora 2.2; Tamaulipas 2.1 (el menor de todos). El promedio de otros parientes por *hogar extenso* nacional, fue de 2.1; Durango 2.2; Michoacán 2.1; Coahuila 2.0; Sonora 1.9; Tamaulipas 1.8 (el menor de todos) (Ref. No. 94).

Todas las entidades federativas estudiadas tuvieron hace casi una generación (20 años) un porcentaje menor al nacional en el total de '*hogares familiares*' y mayor en '*no-familiares*'; solo Michoacán estuvo por arriba del promedio nacional en '*familias nucleares*' y menor en '*extensas*'. Así, las familias de las entidades estudiadas suelen ser *no-familiares* y *crece poco* (Ref. No. 94) (Cuadro No. 6.1.9.)

Cuadro No. 6.1.9.

TIPOS Y CLASES DE HOGAR EN 1995, DE LAS ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS

ENTIDAD FEDERATIVA	TOTAL	FAMILIARES			NO FAMILIARES
		TOTAL	NUCLEARES	EXTENSOS	
MICHOACAN	823,574	764,357 (92.8%)	583,815 (0.76)	180,542 (0.24)	58,512 (7.1%)
SONORA	482,029	445,197 (92.4%)	330,711 (0.74)	114,486 (0.26)	34,764 (7.2%)
DURANGO	305,260	283,996 (93.0%)	206,363 (0.73)	77,633 (0.27)	20,961 (6.9%)
COAHUILA	492,719	460,182 (93.4%)	340,100 (0.74)	120,082 (0.26)	31,977 (6.5%)
TAMAULIPAS	600,343	551,562 (91.9%)	409,740 (0.74)	141,822 (0.26)	47,638 (7.9%)
NACIONAL	19,848,319	18,551,740 (93.5%)	13,681,595 (0.74)	4,870,145 (0.26)	1,246,372 (6.2%)

*: Familias censales definidas como núcleos conyugales a los que pueden agregarse hijos, otros parientes y/o no-parientes, y personas que viven solas. FUENTE: INEGI, Ref. No. 94, p.5.

El porcentaje de jefes de familia con instrucción básica completa en 1995 nacional, fue de 16.7%; las entidades federativas estudiadas: Michoacán 14.0%, Durango 12.1%, Sonora 20.7%, Coahuila 18.8%, Tamaulipas 16.4% (Ref. No. 94).

El recorrido de porcentajes de Jefes de familia unidos en una sola ocasión en 1995 fue de 96.2% a 86.2%; nacional 91.4%. De las familias estudiadas, hay más de lo esperado excepto en Michoacán para Jefes y en Coahuila para cónyuges (faltan datos para comparar) (Cuadro No. 6.1.10.)

Cuadro No. 6.1.10.

PORCENTAJE de UNIONES de JEFES DE FAMILIA Y CONYUGES en ENTIDADES ESTUDIADAS

ENTIDAD FEDERATIVA	JEFES CON 1 UNION	CON 2 UNIONES O MAS	CONYUGES CON 1 UNION	CON 2 UNIONES O MAS	ESTE ESTUDIO*	
					JEFES ≥2	Cónyuges≥2
MICHOACAN	94 . 3 %	5 . 7 %	97 . 3 %	2 . 7 %	1 (0.03)	1 (0.03)
SONORA	87 . 9 %	12 . 1 %	91 . 3 %	8 . 7 %	4 (0.19)	2 (0.10)
DURANGO	91 . 3 %	8 . 7 %	93 . 9 %	6 . 1 %	2 (0.13)	2 (0.13)
COAHUILA	92 . 8 %	7 . 2 %	95 . 2 %	4 . 8 %	1 (0.08)	0 (0.00)
TAMAULIPAS	88 . 6 %	11 . 4 %	92 . 1 %	7 . 9 %	2 (0.12)	2 (0.12)
NACIONAL (o Σ):	91 . 4 %	8 . 6 %	94 . 6 %	5 . 4 %	10 (0.10)	7 (0.07)

*: Familias censales definidas como núcleos conyugales a los que pueden agregarse hijos, otros parientes y/o no-parientes, y personas que viven solas. FUENTE: INEGI, Ref. No. 94, pp. 38 y 39.

El término censal “dos o más uniones” puede trasladarse al de *poligamia* haya habido o no viudez intermedia [Relevante por la *diseminación génica* (herencia uniparental) a la población].

En 1995, aproximadamente 23.8 millones de hijos de 12 y más años vivían en hogares *familiares* y de estos, 3.3% (793,271) estaban separados, divorciados o viudos; las hijas *regresan* o permanecen más en el hogar paterno ante la ruptura conyugal o viudez. A nivel nacional, los *hijos* son el 29.8% y las *hijas* 70.2%; en las entidades federativas estudiadas: Michoacán 35.4% y 64.6%; Durango 32.4% y 67.6%; Sonora 39.6% y 60.4%; Coahuila 29.2% y 70.8%; Tamaulipas 28.1% y 71.9% (Ref. No. 9). Estos datos correlacionan con lo señalado por el estudio de apellidos y centran la atención hacia los potenciales “cuidadores” de las personas con discapacidad.

En la actualidad (2014) y pese a lo emergente (¿y urgente?) de la temática “*Familia*” incluso en el ámbito mundial, no hay reseñas en nuestro país al respecto. Las nuevas uniones familiares entre personas del mismo género no cuentan hasta ahora con algún estudio ilustrativo (¿se espera a los datos del posible Censo de Población intermedio para el XIV Censo?). Además, en los últimos años otras influencias nocivas, pertinaces y extendidas en varias entidades federativas (narcotráfico, delincuencia organizada, masacres, etc.) están influyendo innegablemente en las familias mexicanas; en al menos cuatro de las cinco entidades federativas estudiadas eso es un verdadero problema reconocido y temido en toda la Nación, lamentablemente. Estas circunstancias y situaciones modificarán (si es que no lo ha hecho ya), la dinámica y composición familiares, muy probablemente agravando la de por sí complicada panorámica que ante la discapacidad y el discapacitado ya se tiene.

6.2. LAS FAMILIAS ESTUDIADAS

6.2.1. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

Para la *aceptación* a participar se elaboraron dos formatos, uno para menores de edad y otro para mayores de edad, sancionados previamente por la H. Comisión de Investigación del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' de la SSA, con los ajustes necesarios si se trataba de "caso" o de "control", y HH. Autoridades respectivas. Siguiendo la normativa, se hicieron 2 tantos de los formatos de obtención del *Consentimiento Informado* (general y para los controles menores y mayores de edad) recabados de las familias y otros participantes. Una copia obra en poder del doctorando; la otra, en poder de las autoridades de los hospitales y centros de atención participantes. Ilustran algunos formatos completados (Figura No. 6.2.1.)

Al estudio de las familias, por empleo de los marcadores genéticos serológicos y análisis de la segregación, se detectaron n=3/95 casos (0.03) de paternidades "ilegítimas" que no habían sido reportadas (o conocidas) al interrogatorio/ elaboración de la genealogía, o que ni con reserva se mencionaron antes. A menos que los progenitores o el caso índice preguntaran específicamente sobre este asunto, se había previsto que de haberlo, no se informaría espontáneamente a los involucrados pues el estudio aunque genético, no era sobre probar paternidad como objetivo principal aunque sí para nuestros fines para adjudicar determinada mutación a determinada familia (y entidad federativa). No hubo ninguna incidencia de carácter legal.

6.2.2. PERFILES DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS

6.2.2.1. MODELOS DE ESTUDIO/ DESCRIPCION DE LAS FAMILIAS:

La distribución por género es equitativa (0.52 varones) y (0.48 mujeres); las edades fueron de 2 meses a 62 años y los *modelos* para estudio, dúos (progenitor y su descendiente). Se reportan N=95/109 casos registrados (Cuadros Nos. 6.2.1. y 6.2.2.)

Cuadro No. 6.2.1.

FAMILIAS y MODELOS DE ESTUDIO por AL MENOS UN CASO DE SNSNS

ESTADO	FAMILIAS	CUARTETOS	TRIOS	DUOS	OTROS*	CASOS
MICHOACAN	29	9	9	7	4	35
SONORA	21	3	3	13	2	21
DURANGO	15	5	0	8	2	16
COAHUILA	13	3	4	2	4	21
TAMAULIPAS	17	6	9	1	1	16
TODOS	95	26	25	31	13	109
PROPORCIONES	1.00	0.27	0.26	0.33	0.14	-

*: Un progenitor, el caso, más de un hermano y otro(s) familiares de 2º o 3º grado con muestra sanguínea.

Cuadro No. 6.2.2.

CASOS en FAMILIAS ESTUDIADAS* POR AL MENOS UN CASO DE SNSNS

ESTADO	CASOS	VARONES	MUJERES	HNOS.	HNAS.	PADRES	MADRES	OTROS**
MICHOACAN	35	22	13	6	10	18	28	4
SONORA	21	12	9	0	4	7	18	2
DURANGO	16	7	9	3	3	4	15	1
COAHUILA	21	11	10	4	1	3	8	4
TAMAULIPAS	16	5	11	5	5	11	15	2
TODOS	109	57	52	18	23	43	84	13
PROPORCIONES	1.00	0.52	0.48	0.165	0.21	0.39	0.77	0.11

*: Con muestra sanguínea; y **: Un progenitor, el caso, más de un hermano y otro(s) familiares de 2º o 3er grado.

Cuando hay *más de un caso* con el mismo padecimiento, la familia está en mayor ‘desventaja’. En estas circunstancias está casi una de cada cinco familias: n=28 con dos, tres o más casos (0.19). Gran parte de familias que solo tienen *un caso*, es por separación y/o temor a procrear “otro hijo igual” (Cuadro No. 6.2.3.)

Cuadro No. 6.2.3.

NUMERO Y GENERO DE CASOS DE SNSNS EN LAS FAMILIAS ESTUDIADAS, POR ENTIDAD

ENTIDAD FEDERATIVA	No. de FAMILIAS	CASOS EN LA FAMILIA NUCLEAR DEL CASO			INDICE			SUMATORIA
		UNO	DOS	≥ TRES	MASCULINOS	FEMENINOS	AMBOS	
MICHOACAN	29(0.30)	27	2	0	19	8	2	29
SONORA	21(0.22)	16	5	0	11	8	2	21
DURANGO	15(0.16)	11	3	1	5	8	2	15
COAHUILA	13(0.14)	9	0	4	3	7	3	13
TAMAULIPAS	17(0.18)	14	2	1	5	11	1	17
TOTAL:	95(1.00)	77(0.81)	12(0.13)	6(0.06)	43 + 5 (0.505)	42 + 5 (0.495)	10 -	95 (1.00)

6.2.2.2. NIVELES DE RE-EMPLAZO POBLACIONAL:

En general, las familias se encontraron a *nivel del reemplazo poblacional* (casi al 0.50 en *Vero Nivel*: una hija y un hijo). Las proporciones en *infra* y *supra niveles* son casi iguales (0.29 y 0.30) con discretas diferencias: Durango al NE tiene infranivel y en la misma región pero supranivel, Sonora (y Michoacán al O) (Cuadro No. 6.2.4.)

Cuadro No. 6.2.4.

NIVEL DE REEMPLAZO POBLACIONAL (R.P.) DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS

NIVEL R.P.	MICHOACAN	SONORA	DURANGO	COAHUILA	TAMAULIPAS	TOTAL
INFRA	12 0.41	8 0.38	3 0.20	0 0.00	4 0.24	27 0.28
NIVEL	14 0.48	8 0.38	5 0.33	5 0.38	7 0.41	39 0.41
SUPRA	3 0.10	5 0.24	7 0.47	8 0.62	6 0.35	29 0.31
Σ :	29 0.30	21 0.22	15 0.16	13 0.14	17 0.18	95 1.00
Vero Nivel	9/14 0.64	1/ 8 0.13	2/ 5 0.40	2/ 5 0.40	5/ 7 0.71	19/39 0.49

La comparativa entre proporciones con mayores diferencias por niveles de reemplazo poblacional mostraron casi diferencias reales entre INFRA-COAHUILA vs. INFRA-TOTAL ($z=1.92, p=0.05$) y SUPRA-MICHOACAN vs. SUPRA-TOTAL ($z=2.17, p<0.05$). Al considerar el Verdadero Nivel (*Vero Nivel*) de reemplazo según los géneros de la primera generación filial (F_1), hubo diferencia real solamente entre SONORA y el TOTAL, a desfavor de Sonora ($z=7.20, p<<0.0001$). La panorámica de niveles no es la mostrada en crecimiento poblacional censal: Coahuila y Tamaulipas concuerdan en niveles “altos” en reemplazo (familias con SNSNS) e incremento proporcional (“Y”); Michoacán en “bajos”:

REEMPLAZO POBLACIONAL (SNSNS) e INCREMENTOS POBLACIONALES (“Y”)

	‘Y’	‘Y’	Σ :
	CENSAL	CENSAL	
	↑	↓	
SNSNS ↑	C, T	D	3
SNSNS ↓	S	M	2
Σ :	3	2	5

M: Michoacán; S: Sonora; D: Durango; C: Coahuila; T: Tamaulipas

La “asociación” entre *nivel de reemplazo poblacional* considerando las genealogías de las familias con al menos un caso de SNSNS estudiadas, y el incremento proporcional de la población censal, es baja: $X^2=0.14, p>0.05$ n.s.; la *concordancia* es ‘leve’: $k=0.17$; por azar $P_e=0.52$, la *absoluta* de $P_o=0.60$ y la *específica* de 0.40.

Así, no pueden considerarse representativas de la población general las familias estudiadas con fines de ponderación de crecimiento demográfico, pero sí de genotipos mutantes.

Michoacán y Durango, con bajos incrementos poblacionales proporcionales y mayores prevalencias de sordera censal, muestran gran emigración (entidades *expulsoras*) en tanto que Coahuila y Tamaulipas están inversamente proporcionales.

6.2.2.3. CONSANGUINIDAD, ENDOGAMIA y PERDIDAS REPRODUCTIVAS:

En once familias (11/95: 0.12) con al menos un caso de SNSNS hubo al menos una *pérdida reproductiva* (PR) del primer trimestre del embarazo: en ocho familias (0.73) las PR fueron *previas* al caso índice y en tres familias, *posteriores* (0.27). No hay diferencia entre proporciones ($z=1.39, p>0.05$ n.s.). Cabe mencionar que en ninguna de las N=95 familias hubo diagnóstico prenatal para la SNSNS (ni para otra sospecha).

Consanguinidad (CS) y endogamia (EG) favorecen la presencia de individuos homocigotos; en casi 1 de cada 13 familias de esta "población" de personas con SNSNS mostraron alguna de esas dos características (7/95=0.074). Se consideró a las pérdidas reproductivas (PR) del primer trimestre como indicador de genomas que en presunta homocigocia (propiciada por CS o EG), eso ocasionaran: En las once familias (11/95: 0.12) donde hubo al menos una *pérdida reproductiva* (PR), hubo dos (de tres) con *consanguinidad* (CS: M-73 y D-32), y otras dos (de cuatro) con *endogamia* (EG: M-16 y D-26); uno u otro factores, en algo más que un tercio de esas familias (4/11: 0.36).

Al analizar la asociación entre variables PR con CS o EG, se presentó como más relevante la *consanguinidad* (es lógico por ser un mismo genoma familiar) y estando ambas (CS+EG), mayor; se buscaron los riesgos (*relativo* –RR–, *atribuible* –RA– y la *fracción etiológica* –FE–). El RA es más alto para PR habiendo CS (aumenta para la FE, estando también el factor EG); así, **es más relevante para PR el factor CS que el factor EG**. Al considerar (con las reservas debidas) **la seropositividad TORCH**, ésta es lo más relevante: **es casi tres veces más importante** para PR que CS y EG.

CS	SI	PR		3	EG	SI	PR		4	CS/EG	SI	PR		7	IgG+	SI	PR		11
	NO	SI	NO			SI	NO	SI			NO	SI	NO			SI	NO	SI	
		2	1	92		2	2	91			4	3	88		8	3	84		11
		9	83	95		9	82	91			7	81	88		3	81	84		84
		11	84	95		11	84	95			11	84	95		11	84	95		95

$\chi^2 = 9.1821$ a 1gl, $p < 0.01$ $\chi^2 = 6.0208$ a 1gl, $p < 0.01$ $\chi^2 = 15.3234$ a 1gl, $p < 0.001$ $\chi^2 = 45.434$ a 1gl, $p < 0.001$

RR: 6.81 RR: 5.06 RR: 7.19 RR: 20.37
 RA: 0.57 RA: 0.40 RA: 0.49 RA: 0.69
 FE: 0.85 FE: 0.80 FE: 0.86 FE: 0.95

Ninguna de las once familias analizadas tuvo poligamia; ni las doce poligámicas, pérdidas reproductivas. Ninguna familia tuvo los 3 factores juntos (CS, EG, IgG α-TORCH+) y solo cinco familias, 2 de ellos (CS + IgG o EG + IgG) (Cuadro No. 6.2.5.):

Cuadro No. 6.2.5.

PERFIL Y LINAJES DE FAMILIAS CONSANGUINEAS (CS) y/o ENDOGAMICAS (EG) vs. POLIGAMICAS CON Y SIN PERDIDAS REPRODUCTIVAS (PR)

FAM.	PR	GESTACION* con SNSNS	PATRON RECESIVO	CS	Linajes		EG	IgG α-TORCH+ materno	POLIGAMIA										
					P	M			PAT.	P	M	P+M	P	M					
D-32	1	Anterior	Sí	Sí	-	-	-	I.g-IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-26	1	Anterior	Sí	-	-	-	Sí	I.g-IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-72	1	Anterior	Sí	-	-	-	-	CMV-IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-73	2	Anterior	-	Sí	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-8	2	Anterior	-	-	-	-	-	I.g-IgG	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-
S-75	1	Anterior	-	-	-	-	-	CMV-IgG	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-
S-88	2	Anterior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-47	1	Anterior	-	-	-	-	-	I.g-IgG	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-
S-76	1	Posterior	Sí	-	-	-	-	CMV-IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-85	2	Posterior	-	-	-	-	-	CMV-IgG	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-
M-16	1	Posterior	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-45	-	Unica ^{PSM}	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-60	-	Tercera	-	-	-	-	Sí	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-50	-	-	-	Sí	Sí	Sí	-	I.g-IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-5	-	-	-	Sí	Sí	-	-	CMV-IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-33	-	-	-	Sí	Sí	-	-	CMV-IgG	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-66	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-23	-	-	-	Sí	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n=18	11	-----	4	7	4	2	4	I.g:5; CMV:6	1	3	2	0	4	1	0	0	0	0	0

NOTAS.- GEST.*: Gestación del caso índice, en relación al (a los) de (de los) abortos). REC.: Recesividad, Rasgo manifestado en la genealogía cuando hay algún lazo de parentesco entre los progenitores del caso índice y/o que afecta a más de un miembro de la hermandad, sea de uno o de ambos géneros (masculino y femenino) "CS": consanguinidad; "EG": endogamia; Poligamia "PAT": paterna, y sus linajes parentales "P" o abuelo paterno del caso índice y "M" o abuela materna del caso índice, "P+M", ambos abuelos paternos del caso índice. Igual para el linaje "MAT": o materno, etc.: más de una línea de descendencia directa del Padre, de la Madre, o de ambos. ^{PSM}: El padre del caso índice es gemelo monocigótico. "-": Equivale a no.

6.2.2.4. GEMELARIDAD:

Se encontró en n=6 familias, de las cuales solamente una fue monogámica (T-45, con el padre de la *propósita*) y cinco dicigóticas. De éstas, dos estuvieron indemnes y son parte de la hermandad del caso índice (T-42: F,F y S-82: M,F); en las tres restantes, solo hubo un afectado por SNSNS (T-43: M,M; C-64: F,F y T-48: M,F) destacando el estado de Tamaulipas(Cuadro No. 6.2.6.)

Cuadro No. 6.2.6.

PARTICULARIDADES DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS

ESTADO	FAMILIAS	TOTAL CASOS*	CONSANGUINIDAD	ENDOGAMIA	GEMELOS	PERDIDAS REPROD.
MICHOACAN	29	35	2	0	0	4
DURANGO	15	16	2	1	0	2
SONORA	21	21	0	1	1	4
COAHUILA	13	21	0	1	1	0
TAMAULIPAS	17	16	1	1	4	1
TODOS	95	109	5	4	6	11
PROPORCIONES	1.00	1.00	0.05	0.04	0.06	0.12

*: Reportados y en al menos tres generaciones.

6.2.2.5. POLIGAMIA:

Es relevante (casi 1/4), con distribución ligeramente mayor en el linaje materno (relación de 1:7 en ambos linajes). La poligamia suele revelar mestizaje. Tamaulipas, con más poligamia sobre todo en linajes maternos (mayor diversidad de cromosomas Y), no está en equilibrio. Entre los aspectos de *endogamia/consanguinidad* y otros como *poligamia* o *pérdidas reproductivas espontáneas* (abortos, mortinatos o mortalidad infantil perinatal) en la *familia de origen* u *orientación del propositus*, fueron más relevantes la poligamia paterna y la consanguinidad. La mayor frecuencia de poligamia se rubrica al considerar la generación previa (Cuadros Nos. 6.2.7. y 6.2.8.)

Cuadro No. 6.2.7.

RASGOS GENEALOGICOS DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS POR ENTIDAD DE RESIDENCIA

ENTIDAD FEDERATIVA	No. de FAMILIAS	DATOS EN LA FAMILIA NUCLEAR DEL CASO INDICE					
		CONSANGUINIDAD	ENDOGAMIA*	POLIGAMIA PATERNA	POLIGAMIA MATERNA	POLIGAMIA PAT. Y MAT.	≥1 PERDIDA REPRODUCTIVA
MICHOACAN	29 (0.30)	2 [M-5, M-72**]	1 [M-16]	-	1 [M-69]	-	5 [M-8, M-12, M-16, M-72**, M-73]
DURANGO	15(0.16)	2 [D-32**, D-33]	1 [D-26]	1 [D-27]	1 [D-22]	1 [D-25]	2 [D-26, D-32**]
SONORA	21 (0.23)	-	-	3 [S-79, S-90, S-92]	2 [S-74, S-84]	1 [S-81]	4 [S-75, S-76, S-85, S-88]
COAHUILA	13 (0.13)	-	1 [C-60]	1 [C-54]	1 [C-56]	-	-
TAMAULIPAS	17 (0.18)	1 [T-50]	1 [T-45]	2 [T-41, T-48]	1 [T-38]	2 [T-48, T-41]	1 [T-47]
TOTAL :	95 (1.000)	5 (0.053)	4 (0.042)	7 (0.074)	6 (0.063)	4 (0.042)	12* (0.126)

*: Se considera ENDOGAMIA si los cuatro abuelos del caso índice, sin tener parentesco ni simpatría entre sí, proceden de la misma población; hay CONSANGUINIDAD cuando tienen parentesco igual o mayor al de tercer grado entre sí, al menos dos ancestros de ambos linajes parentales; **: Las familias M-72 y D-32, muestran tanto consanguinidad cuanto pérdidas reproductivas: 0.67 de las consanguíneas y 0.18 de quienes han tenido pérdidas reproductivas, y están consideradas en ambas categorías (por eso el total pareciera de veinticinco).

Cuadro No. 6.2.8.

LINAJES PARENTALES de UNIONES POLIGAMICAS en FAMILIAS de ENTIDADES ESTUDIADAS

ENTIDAD FEDERATIVA	PATERO	PAT.	MAT.	MATERO	PAT.	MAT.	AMBOS	TOTAL	FAMILIAS
MICHOACAN	-	-	1	1	-	-	-	2 (0.07)	M-14, M-69
DURANGO	1	1	-	1	-	1	1	5 (0.17)	D-27, D-37, D-22, D-25
SONORA	3	-	1	2	1	-	1	8 (0.28)	S-74, S-79, S-81, S-84, S-90, S-91, S-92,
COAHUILA	1	2	-	1	-	-	-	4 (0.14)	C-54, C-56, C-63, C-64
TAMAULIPAS	2	-	-	1	3	2	2	10 (0.34)	T-39, T-40, T-41, T-46, T-48, T-51
SUMATORIA	7	3	2	6	4	3	4	29	n=23/ 95 (0.24)
	12 (0.41)			13 (0.45)			4 (0.14)		

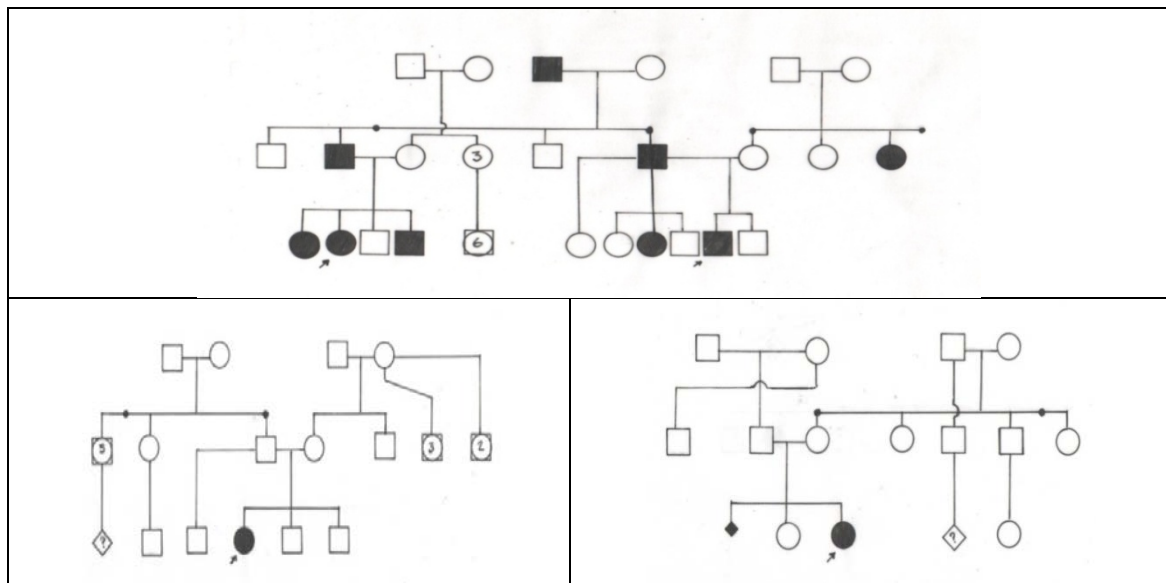
*: Familias censales definidas como núcleos conyugales a los que pueden agregarse hijos, otros parientes y/o no-parientes, y personas que viven solas. FUENTE: INEGI, Ref. No. 94, pp. 38 y 39. Los linajes 'PAT.' Y 'MAT.' Se refieren a los paterno y materno de los progenitores (abuelos del caso índice). Las sumatorias (n=29 y n=23) no son concordantes ya que en una misma familia puede haber más de una poligamia, de los progenitores o de los progenitores de éstos, etc.

6.2.2.6. DISFUNCION FAMILIAR:

Algunas genealogías de todas las entidades, con o sin patrón de herencia reconocible, muestran rasgos *potenciales* para disfunción familiar o incumplimiento de las funciones propias de la familia como *adaptación social, atención y cuidados, afecto, reproducción, otorgamiento de 'status';* o *crianza, organización, modelo de valores,* etc. (Refs. Nos. 14, 22, 29, 87, 99, 138, 154 y 167) como podrían ilustrarlo las genealogías expuestas: *más de una línea de descendencia* en al menos uno de los progenitores o sus ancestros, *más de un afectado*, al menos un *aborto o mortinato*, etc., lo que no facilitarían apoyo adecuado al afectado por el padecimiento. La funcionalidad o disfuncionalidad familiar como tal, no se indagó específicamente (Figuras Nos. 6.2.2. y 6.2.3.):

Figuras Nos. 6.2.2. y 6.2.3.

PRESENCIA DE POTENCIALES FACTORES DE RIESGO PARA DISFUNCION FAMILIAR



Genealogías Fams. Nos. 54C, 27D y 47T

6.2.2.7. PATRON(ES) DE HERENCIA:

La mitad de los casos no muestran patrón clínico de herencia bien definido; se consideraron *esporádicos*. El patrón clínico de la herencia *autosómica recesiva* está dentro de lo esperable (26% vs. 25%) y es más del doble que la dominante (11%) (Cuadro No. 6.2.9. y 6.2.10.)

Cuadro No. 6.2.9.

PATRONES CLINICOS DE HERENCIA EN LAS FAMILIAS ESTUDIADAS

ESTADO	FAMILIAS	DOMINANTE	RECESIVO	LIGADO AL X/ MITOCONDRIAL	ESPORADICO	SE IGNORA
MICHOACAN	29	1	6	0	10	12
DURANGO	15	2	6	0	7	0
SONORA	21	0	5	0	16	0
COAHUILA	13	7	3	0	3	0
TAMAULIPAS	17	0	5	0	12	0
TODOS	95	10	25	0	48	12
PROPORCIONES	1.00	0.11	0.26	0.00	0.50	0.13

*: Con muestra sanguínea; y **: Un progenitor, el caso, más de un hermano y otro(s) familiares de 2º o 3er grado.

Cuadro No. 6.2.10.

PERFIL DE FAMILIAS CON PATRON GENEALOGICO AUTOSOMICO RECESIVO PARA SNSNS

FAM.	ABORTOS	CS	P	M	EG	GEM.	PAT.	P	M	MAT.	P	M	P+M	P	M
D-32*	1	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-26*	1	-	-	-	Sí	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-
S-76*	1	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-
M-72*	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-50	-	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-79	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-
C-53	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-
T-49	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-
C-56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-
S-74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-
S-78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-
T-43	-	-	-	-	-	D (M,M)	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-
T-38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-
M-19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M-21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S-77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n=20	4	1	1	1	1	-	1	2	3	1	3	2	-	-	-

NOTAS.- *: Familia con al menos una pérdida reproductiva (PR). "CS": consanguinidad; "EG": endogamia; Poligamia ("P" o "M" o "P+M"): más de una línea de descendencia directa del Padre, de la Madre, o de ambos. En n=5 familias (de las N=95), no hubo alguno de los datos aquí consignados (PR, CS o EG).

6.2.2.8. MARCADORES GENETICOS Y EQUILIBRIO POBLACIONAL:

De un gran total *posible* de N= 616 cromosomas (Cuadro No. 6.2.11.), se pudieron estudiar n= 404 (2/3 de ellos). Considerado este estudio como "poblacional", se pudieron estudiar en los controles 4/5 (0.79) de los cromosomas segregantes. Como se mencionó en Metodología, por causas ajenas e insalvables, se optó por estudiar al o a los casos índices (y eventualmente a sus controles pares y progenitores).

Cuadro No. 6.2.11.

ESTADOS Y FAMILIAS PARTICIPANTES POR AL MENOS UN CASO DE SNSNS

ESTADO	FAMILIAS	PERSONAS	CROMOSOMAS*	CASOS
MICHOACAN	29	101	70/116 (0.60)	35 (0.32)
SONORA	21	52	42/ 84 (0.50)	21 (0.19)
DURANGO	15	42	32/ 60 (0.53)	16 (0.15)
COAHUILA (T)	13	41	42/ 52 (0.81)	21 (0.19)
TAMAULIPAS	17	54	32/ 68 (0.47)	16 (0.15)
'CASOS'	95	290	218/380 (0.57)	109 (1.00)
'CONTROLES'	2	118	186/236 (0.79)	0 (0.00)
TODOS:	97	408	404/616 (0.66)	109 (1.00)

*: n (numerador), número de cromosomas derivados de los 'casos' o *propositi*; N (denominador), número de cromosomas posibles de acuerdo al número de familias estudiadas.

Hubo algunas diferencias en *frecuencias génicas* y consecuentemente en la estimación del mestizaje entre *casos* y *controles* (estatal y general) principalmente en el Sistema Rh-Hr (R_0 , R_z , r' y r''): El clásico "europeo" *cde* o r' va del 4% (Durango) al 31% (Sonora) y el haplotipo *CDE* o R_z "poco frecuente" no lo es tanto: 1% (Sonora) a 11% (Coahuila). El más común (47% a 61%), el haplotipo *CDe* o R_1 (Cuadro No. 6.2.12.)

Cuadro No. 6.2.12.

SISTEMA Rh-Hr (1p36.2-p34) FRECUENCIAS HAPLOTIPICAS POR CUENTA DIRECTA

ESTADO	n*	R_0 cDe	R_1 CDe	R_2 cDE	R_z CDE	r cde	r' Cde	r'' cdE
MICHOACAN	93	0.0000	0.5316	0.2278	0.0633	0.1772	0.0000	0.0000
SONORA	75	0.0133	0.4667	0.2000	0.0133	0.3067	0.0000	0.0000
DURANGO	51	0.0196	0.4706	0.2157	0.0980	0.0392	0.0000	0.0000
COAHUILA	18	0.0000	0.6111	0.1667	0.1111	0.1667	0.0000	0.0000
TAMAULIPAS	58	0.0189	0.5455	0.1818	0.0943	0.1695	0.0000	0.0000
Fams. CASOS (Medianas)	295	0.0133	0.5316	0.2000	0.0943	0.1695	0.0000	0.0000
CONTROLES	186	0.0430	0.4677	0.2043	0.0376	0.2312	0.0108	0.0054
TODOS (Medianas de f.f.g.g.)	481	0.0161	0.4997	0.2022	0.0788	0.1734	0.0054	0.0027
Purépechas**	124	0.0000	0.2742	0.3956	0.2339	0.0000	0.0000	0.0000

*: cromosomas; **: Purépechas o tarascos; población indígena amerindia mayoritaria en Michoacán

La estimación de la composición poblacional muestra conservación del genoma amerindio entre el 44% (Sonora) al 72% (Coahuila); el mestizaje europeo oscila entre el 15% (Coahuila) y el 40% (Sonora); el africano, entre 9% (Tamaulipas) y 16% (Sonora). A excepción de Tamaulipas, los demás están en equilibrio genético de Hardy-Weinberg, a juzgar por el marcador considerado y las familias estudiadas (Cuadro No. 6.2.13.)

Cuadro No. 6.2.13.

SISTEMA DUFFY [Fy] (1q21) FRECUENCIAS GENICAS POR CUENTA GENICA DIRECTA

ESTADO	n*	Fy 'a'	Fy 'b'	χ^2	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Mestizaje (F _y + ABO)
MICHOACAN	93	0.6719	0.3281	0.0786	SI	Am: 65%, Eu: 25%, Af: 10%
SONORA	75	0.5867	0.4133	0.0194	SI	Am: 44%, Eu: 40%, Af: 16%
DURANGO	51	0.5652	0.4348	0.7631	SI	Am: 51%, Eu: 39%, Af: 10%
COAHUILA	40	0.6000	0.4000	0.5786	SI	Am: 72%, Eu: 15%, Af: 13%
TAMAULIPAS	58	0.6852	0.3148	40.4289	NO	Am: 69%, Eu: 22%, Af: 9%
Fams. CASOS (Medianas)	317	0.6000	0.4000	-	-	Am: 65%, Eu: 25%, Af: 10%
CONTROLES	186	0.5774	0.4226	0.5678	SI	Am: 65%, Eu: 27%, Af: 8%
TODOS (Medianas de f.f.g.g.)	503	0.5887	0.4067	-	-	Am: 65%, Eu: 26%, Af: 10%
Purépechas**	124	0.7914	0.2086	0.032	SI	Am: 80%, Eu: 19%, Af: 1%

*: cromosomas; **: Purépechas o tarascos; población indígena amerindia mayoritaria en Michoacán

En conjunto, casi tres veces menos en relación al gen A₁ del Sistema ABO, el gen A₂ (amerindio) se encuentra; en Sonora se encuentran ambos, en las mayores proporciones y el amerindio en Durango y Coahuila. El amerindio 'O', en Coahuila y Tamaulipas (hecho relevante a la luz de los datos históricos sobre todo en relación a las poblaciones amerindias nómadas que los habitaron y a que la última entidad no se encuentre en equilibrio genético poblacional). Aunque no se pudo tipificar en todas las entidades federativas, la Substancia 'H' (que permite la tipificación en líquidos corporales), se encontró más alta en Sonora (Cuadro No. 6.2.14).

Cuadro No. 6.2.14.

SISTEMA ABO (9q3.3-qter) y Secretor FRECS. GENICAS POR CUENTA GENICA DIRECTA

ESTADO	n*	A ₁	A ₂	B	O	H	h
MICHOACAN	93	0.1359	0.0394	0.0583	0.7665	n. t.	n. t.
SONORA	75	0.1867	0.1333	0.0933	0.5867	0.7895	0.2105
DURANGO	51	0.1765	0.0784	0.0588	0.6863	0.5490	0.4510
COAHUILA	40	0.0750	0.0500	0.0750	0.8000	n. t.	n. t.
TAMAULIPAS	58	0.1207	0.0172	0.0517	0.8103	n. t.	n. t.
Fams. CASOS (Md)	317	0.1359	0.0500	0.0588	0.7665	0.6693	0.3308
CONTROLES	186	0.1359	0.0394	0.0583	0.7665	0.6398	0.3602
TODOS (Md de f.f.g.g.)	503	0.1359	0.0447	0.0586	0.7665	0.6398	0.3602
Purépechas**	124	0.0300 (A₁ + A₂)		0.0400	0.9200	-	-

*: cromosomas; **: Purépechas o tarascos; población indígena amerindia mayoritaria en Michoacán.

En resumen, el componente amerindio se estima en casi 2/3 del genoma; del europeo en 1/4 del genoma, y poco más de 1/10 del africano (dependiendo de la entidad federativa). Además del mestizaje, estas tipificaciones corroboraron la pertenencia/ filiación de los casos a sus familias, con lo que los cálculos y adjudicaciones de las mutaciones (incluida la distribución geográfica), son veraces. También la representatividad de los apellidos al estudio poblacional.

6.2.3. ESTUDIO POBLACIONAL SEGÚN APELLIDOS DE FAMILIAS:

Se indagaron los apellidos, para simpatría sugerente de endogamia y como 'sustituto' y complemento del estudio genómico no realizado de ancestría. La base del análisis son N=472 apellidos reconocidos y bien precisados (que portan N= 66 familias estudiadas), desde tres generaciones atrás a los *propositi* (de bisabuelos a *casos índice*) y cuyas procedencias geográficas se conocen desde determinada población, municipio y entidad federativa: DURANGO (n=115), SONORA (n=158), COAHUILA (n=85) y TAMAULIPAS (n=114) (Cuadro No. 6.2.15.)

Cuadro No. 6.2.15.

APELLIDOS DE LAS FAMILIAS ESTUDIADAS POR AL MENOS UN CASO DE SNSNS

ESTADO	FAMILIAS	TOTAL ¹	DIFERENTES ²	SIMPATRICOS	ALOPATRICOS	AUTOCTONOS ³
MICHOACAN	29	-	-	-	-	-
SONORA	21	158 (0.94)	117 (0.73)	4 (0.02)	113 (0.72)	78 (48.75%)
DURANGO	15	115 (0.96)	81 (0.71)	2 (0.02)	79 (0.70)	82 (72.57%)
COAHUILA	13	85 (0.82)	66 (0.76)	4 (0.04)	62 (0.69)	42 (48.84%)
TAMAULIPAS	17	114 (0.84)	81 (0.70)	2 (0.02)	79 (0.69)	66 (57.89%)
TODOS	95	472 (0.89)	345 (0.73)	12 (0.025)	333 (0.71)	268 (56.78%)
CONTROLES⁴	[25]	188 (0.90)	131 (0.70)	11 (0.08)	120 (0.64)	85 (45.21%)

¹: Se estimaron ocho apellidos por familia (de ambos linajes, de cada uno de los cuatro abuelos); ²: Proporción del total de apellidos; ³: AUTOCTONO u originario y vecino de donde se vive (entidad federativa); representan a los genomas locales. Las genealogías de MICHOACAN no están completadas en este aspecto (no cuentan). ⁴: Músicos.

Casi $\frac{3}{4}$ de los apellidos de las familias son *diferentes*, lo que ilustra el mestizaje. Empero, la proporción de los apellidos simpátricos (0.025) es la mitad de lo que reportan las genealogías para 'consanguinidad' (0.050), y va acorde a lo esperado; la relevancia del aspecto *consanguinidad*, es por su relación con la herencia autosómica recesiva, preponderante para la sordera neurosensorial no-sindrómica [Hubo desde una hasta quince veces el mismo (*González y López*) pero aún éstos, no son simpátricos (mismo origen ancestral)].

Hubo solo n=13 apellidos (2.75%) que pudieran ser simpátricos (un poco más en Coahuila) y así, mostrar *endogamia* (EG) o franca *consanguinidad* (CS); ésta es del 5%, como también se reveló por los apellidos de las familias.

[No se reconocen parientes ni lo son, los portadores de posibles apellidos simpátricos: *Gaxiola* y *Yocupicio* (Sonora), *Torres* (Durango), *Mejía* (Coahuila), *Rodríguez* y *Hernández* (Tamaulipas), *Rey* (Chihuahua), *Valenzuela* (Sinaloa), *Ramos* (Nuevo León), *López* (Zacatecas), *Cervantes* (Guanajuato), *Hernández* y *Delgado* (Veracruz). Los homónimos *Hernández* parecen alopátricos pero por la "cercanía" de las entidades federativas de procedencia (Tamaulipas y Veracruz), pudieran resultar simpátricos y como éste caso, los *Duarte*, *Félix* y *Valenzuela* de Sonora; los *Luna*, *Morales*, *Rentería*, *Rodríguez* y *Sosa* de Durango; los *Serrato* de Coahuila y los *Quiñones* de Tamaulipas. Así estimada, la consanguinidad sería del 5% en el norte (13/263 apellidos: 4.94%).]

La comparativa de las procedencias geográficas y orígenes de apellidos de las familias participantes va en relación a la inmigración de la población española y a su influencia biológico-cultural de la que forman parte los apellidos, a la Nueva España en diferentes épocas (a la conquista, asentamientos novohispanos, comercio, etc.); hay diferencias de la población norteña española (fundadora de la norteña mexicana) con las andaluza y extremeña asentadas al centro y sureste. La población montañesa del norte de España era *goda*, con mínimo mestizaje árabe y de otros grupos, distinta al resto de la población peninsular y que parece reflejarse en fenotipo, patología y hasta en la presencia y frecuencia de mutaciones en *GJB2*: la hispano/ francesa delección *c.35delG* se encuentra principalmente en el centro del país (Michoacán, DF, etc.).

Las poblaciones de grupos indígenas en el norte del país (eminentemente nómadas o semi-nómadas), la proporción de población africana y procedencia desde antaño prefiguraron, con los grupos españoles arribados, mestizaje distinto.

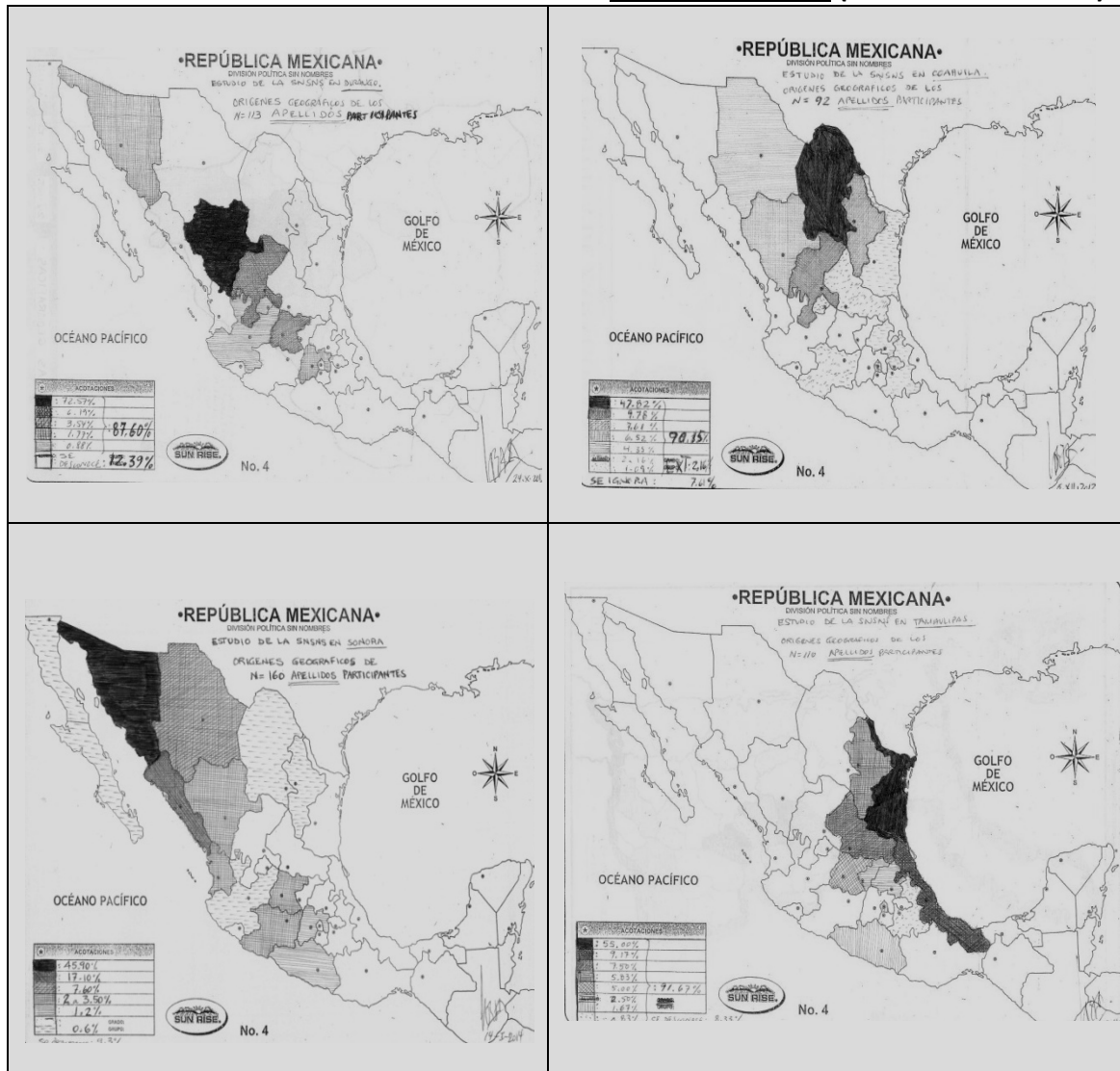
6.2.3.1. PROCEDENCIAS GEOGRAFICAS SEGÚN GENEALOGIAS:

La INMIGRACION ANCESTRAL así estimada, es del 42% para Coahuila; del 40% para Sonora; del 37% para Tamaulipas; y del 15% para Durango. Esta entidad federativa (al parecer la más endogámica), tiene casi $\frac{1}{3}$ de lo que tiene la más mestiza, su vecina Coahuila; llama la atención que sea también Durango la que tiene mayor porcentaje de apellidos cuya procedencia geográfica se ignora.

La PROCEDENCIA INTER-ESTATAL en las entidades federativas aledañas a las estudiadas, fue máximo del 20% (Sinaloa para SONORA) al 0% (Nayarit, Sinaloa, Chihuahua y Coahuila para DURANGO), que parece revelar indirectamente *empleo* desde hace ≈ 3 generaciones (bisabuelos) según informaron (Figura No. 6.2.4.)

Figura No. 6.2.4.

PROCEDENCIAS GEOGRAFICAS ANCESTRALES INTER-ESTATALES (Familias con SNSNS)



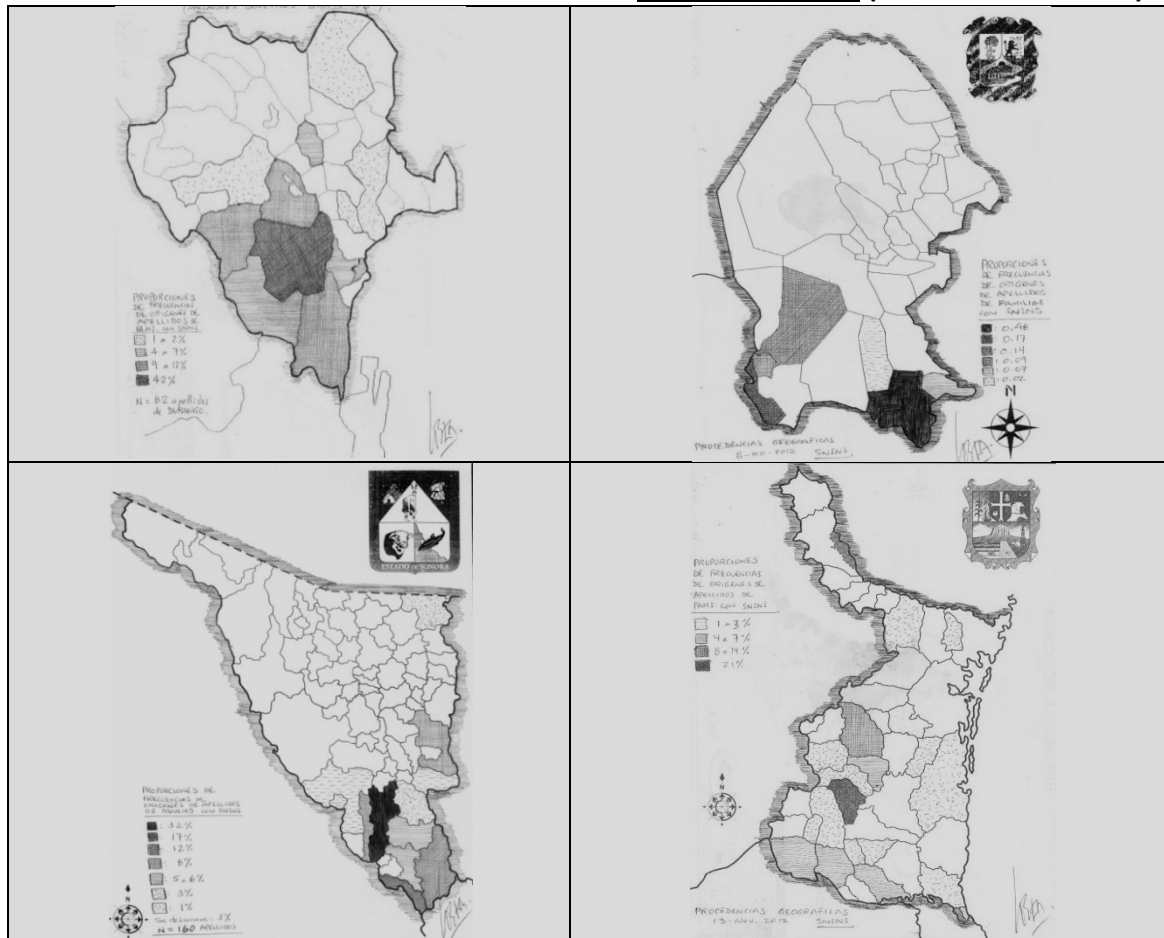
FUENTE: Genealogías de las familias estudiadas; elaboración propia F.L.B.

Cada una de las entidades federativas estudiadas muestra una panorámica propia respecto a las procedencias de sus apellidos: las costeras, de las costas respectivas (los apellidos consignados en SONORA proceden de ahí y de Sinaloa, Chihuahua, Durango y Nayarit, una zona triangular en uno de cuyos vértices está Sonora; en TAMAULIPAS, el golfo con Veracruz y Nuevo León, San Luis Potosí, Guanajuato, Querétaro e Hidalgo). En el centro norteño, de ese mismo centro (COAHUILA y de todos sus vecinos: Chihuahua, Durango, Zacatecas y Nuevo León); en DURANGO, hacia el centro de la República: Zacatecas, Aguascalientes, Jalisco, Guanajuato.

La inmigración o procedencia INTRA-ESTATAL va del 48% (COAHUILA) al 73% (DURANGO) con una mediana de 54.5% (SONORA y TAMAULIPAS) (Figura No. 6.2.5.). En general, la procedencia intraestatal de los apellidos son de los municipios vecinos al de la sede del estudio, y sus porcentajes van del 48% (Saltillo) al 21% (Ciudad Victoria), y configuran en general, una zona bien delimitada que va de 1/5 a 1/3 de la extensión geográfica total de la entidad federativa. Así, la migración *interna* no parece haber sido antaño muy notable.

Figura No. 6.2.5.

PROCEDENCIAS GEOGRAFICAS ANCESTRALES INTRAESTATALES (Familias con SNSNS)



FUENTE: Genealogías de las familias estudiadas; elaboración propia F.L.B.

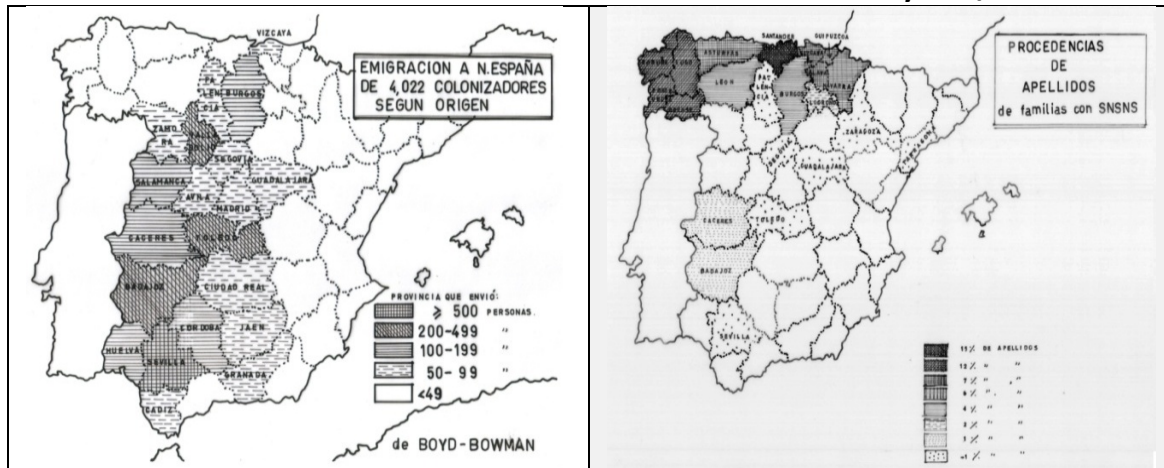
En general, los apellidos parecen demostrar la colonización que tuvieron esas entidades federativas del siglo XVI al XVIII y posteriormente el auge petrolero en Tamaulipas-Veracruz. Son cuatro “núcleos” distintos de procedencias de genomas (apellidos), cuya influencia (hacia o desde) comprende la mitad norte de la República.

6.2.3.2. PROCEDENCIAS ANCESTRALES DE LOS APELLIDOS:

Los apellidos como “alelos neutros”, han demostrado su utilidad al estudio genético de las poblaciones. En el siglo XVI muy pocas poblaciones americanas portaban nombres clánicos o de familia (p.e. la tarasca, la maya, etc.) y ninguna, a saber, de las africanas; las europeas, prácticamente todas. La inmigración europea española del siglo XVI fue distinta a la de los siglos XVII o XVIII, principalmente al norte de la actual República Mexicana, como lo evidencian los apellidos de los actuales pobladores de esas entidades federativas de donde proceden las familias estudiadas (Figura No. 6.2.6. y Cuadros Nos. 6.2.16. a 6.2.20.)

Figura No. 6.2.6.

PROCEDENCIA DE COLONIZADORES ESPAÑOLES SIGLOS XVI y XVII/XVIII*



Gráfica No. 4.11, TOMADA (y modificada por FLB) DE: Boyd Bowman, 2º mapa "La Emigración a México (1520-39): 'Análisis por provincias de 4,022 Colonizadores de Procedencia Cierta o Casi Cierta' -Apéndice- (Ref. No. 16); *Gráfica No. 4.12, elaboración propia FLB, según orígenes de apellidos registrados de ancestros de las familias estudiadas. (Refs. Nos. 11, 15, 16, 38, 39, 40, 59, 70, 71, 72, 76, 77, 114, 133, 151, 154, 157, 168, 178).

En la época virreinal el territorio geográfico de la actual República Mexicana se dividió en Provincias, y así los primeros tiempos de la vida independiente; luego fueron los Territorios y Estados. Durango y Sonora pertenecían a la Provincia de la Nueva Vizcaya, y Coahuila y Tamaulipas al Nuevo Santander (luego "de Occidente" y "de Oriente" antes de la división territorial actual por entidades federativas).

Cuadro No. 6.2.16.

EMIGRACION REGIONAL A AMERICA Y PORCENTAJES ACTUALES EN SNSNS

REGIONES DE ESPAÑA	DESCUBR. 1493-1519	CONQUISTA 1520-1539	LOS ALTOS 1519-1804 n= 310	ESTUDIO DE LA SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA (SNSNS)					
				CONTROLES n=206	TODOS n= 472	DURANGO n= 115	SONORA n= 158	COAHUILA n= 85	TAMAULIPAS n= 114
ANDALUCIA	39.7%	32.0%	23.0%	2.4%	1.3%	0.0%	1.3%	1.2%	2.6%
CASTILLA	26.8%	29.6%	35.9%	36.4%	34.3%	34.8%	36.1%	34.1%	31.6%
EXTREMADURA	14.1%	16.6%	15.9%	0.5%	0.8%	0.9%	0.0%	0.0%	2.6%
LEON	7.5%	7.6%	1.9%	8.7%	8.3%	10.4%	5.0%	8.2%	10.5%
VASCONGADAS	4.4%	4.5%	10.6%	9.2%	7.4%	7.8%	13.9%	1.2%	2.6%
GALICIA	2.0%	1.4%	3.8%	7.8%	8.9%	7.0%	4.4%	15.3%	12.3%
TOTAL	94.5%	91.7%	91.1%	65.0%	61.0%	60.9%	60.7%	60.0%	62.2%
OTRAS	5.5%	8.3%	8.9%	35.0%	39.0%	39.1%	39.3%	40.0%	37.8%

NOTA.- Las primeras tres columnas son tomadas de Boyd-Bowman P. (Ref. No. 15, p.IX) y modificadas en cuanto a que se sumaron, con fines "comparativos", a las dos Castillas; se refieren a 40,000 personas emigradas a América, con documentación probatoria. La 4ª columna se obtuvo del análisis de la obra genealógica de N=256 familias, n=310 apellidos de Los Altos de Xalisco "Retoños de España en la Nueva Galicia" de González-Leal Mariano (Ref. No. 71) y los datos se refieren al origen geográfico de los APELLIDOS de tales familias; la 5ª columna corresponde a docentes y alumnos de Conservatorios de música (controles de las familias con menos un caso de SNSNS) y de la 6ª a la 10ª columnas, de las genealogías de dichas familias; como para los Altos de Xalisco, los datos se refieren a APELLIDOS.

Aunque todas las entidades comparables son norteñas, van del extremo oriente (Tamaulipas) al casi extremo poniente (Sonora): al oriente hay, proporcionalmente, más herencia andaluza, extremeña y leonesa (como en Durango) en las familias estudiadas; por herencia de primeros conquistadores debía ser andaluza y castellana y por últimos o colonizadores, castellana y andaluza. Hay, notablemente, poca herencia extremeña (lo que no ocurre en el centro del país). La 'herencia vascongada' es notable a partir de la "segunda oleada" de conquistadores (al arribo de la Casa de Borbón a la Corona de España, en el Siglo XVII/ XVIII) y sobre todo en Sonora. Concuerta el haplotipo RH negativo 'r' o 'cde'.

Cuadro No. 6.2.17.

REGIONES ORIGINARIAS DE APELLIDOS DEL ESTADO DE DURANGO (Nueva Vizcaya)

Σ APS.	APELLIDOS DIFERENTES	ESTADO DE DURANGO ORIGEN PRIMARIO	MUNICIPIOS DE DURANGO CON ESTOS APS.	DURANGO Y OTRAS ENTIDADES FEDERATIVAS CON ESTOS APELLIDOS	LINAJES	FAMILIAS CON ESTOS APELLIDOS
8	n= 7 (8.5 %)	REINO DE GALICIA	n= 5/ 6	n= 3/ 32 (0.094)	P: 4 M: 4	n= 5 (0.31)
12	n= 9 (11.0 %)	REINO DE LEON	n= 5/ 7	n= 3/ 32 (0.094)	P: 5 M: 7	n= 10 (0.63)
40	n= 28 (34.1 %)	LAS 2 CASTILLAS	n= 8/ 15	n= 6/ 32 (0.188)	P: 16 M: 24	n= 16 (1.00)
1	n= 1 (1.2 %)	EXTREMADURA	n= 1/ 1	n= 1/ 32 (0.031)	P: 0 M: 1	n= 1 (0.06)
0	n= 0 (0.0 %)	ANDALUCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
0	n= 0 (0.0 %)	MURCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
9	n= 7 (8.5 %)	PROV. VASCONGADAS	n= 5/ 6	n= 2/ 32 (0.063)	P: 4 M: 5	n= 6 (0.38)
4	n= 4 (4.9 %)	NAVARRA	n= 4/ 4	n= 1/ 32 (0.031)	P: 2 M: 2	n= 4 (0.25)
0	n= 0 (0.0 %)	VALENCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
12	n= 10 (12.2 %)	ARAGON	n= 5/ 5	n= 1/ 32 (0.031)	P: 6 M: 6	n= 8 (0.50)
17	n= 6 (7.3 %)	DIFUSOS	n= 6/ 10	n= 5/ 32 (0.156)	P: 7 M: 10	n= 11 (0.69)
10	n= 8 (9.8 %)	EXTRANJEROS	n= 5/ 6	n= 2/ 32 (0.063)	P: 6 M: 4	n= 9 (0.56)
2	n= 2 (2.4 %)	SE DESCONOCE	n= 2/ 2	n= 1/ 32 (0.031)	P: 1 M: 1	n= 2 (0.12)
115	N= 82 (99.9 %)		N= 14/24	N= 8/ 32: 0.2500*	P: 51 M: 64	n= 16 (1.00)

*: AGUASCALIENTES, DURANGO, GUANAJUATO, JALISCO, EDO. DE MEXICO, PUEBLA, SONORA y ZACATECAS.

Cuadro No. 6.2.18.

REGIONES ORIGINARIAS DE APELLIDOS DEL ESTADO DE SONORA (Nueva Vizcaya)

Σ APS.	APELLIDOS DIFERENTES	ESTADO DE SONORA ORIGEN PRIMARIO	MUNICIPIOS DE SONORA CON ESTOS APS.	SONORA Y OTRAS ENTIDADES FEDERATIVAS CON ESTOS APELLIDOS	LINAJES	FAMILIAS CON ESTOS APELLIDOS
7	n= 7 (5.3 %)	REINO DE GALICIA	n= 2/ 5	n= 5/ 32 (0.156)	P: 4 M: 3	n= 7 (0.35)
8	n= 7 (6.1 %)	REINO DE LEON	n= 2/ 5	n= 4/ 32 (0.125)	P: 4 M: 4	n= 8 (0.40)
57	n= 43 (37.7 %)	LAS 2 CASTILLAS	n= 11/ 25	n= 8/ 32 (0.250)	P: 18 M: 39	n= 20 (1.00)
0	n= 0 (0.0 %)	EXTREMADURA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
2	n= 1 (0.9 %)	ANDALUCIA	n= 2/ 2	n= 1/ 32 (0.031)	P: 1 M: 1	n= 2 (0.10)
1	n= 1 (0.9 %)	MURCIA	n= 1/ 1	n= 1/ 32 (0.031)	P: 1 M: 0	n= 1 (0.05)
22	n= 19 (16.7 %)	PROV. VASCONGADAS	n= 6/ 9	n= 3/ 32 (0.094)	P: 13 M: 9	n= 11 (0.55)
8	n= 6 (5.3 %)	NAVARRA	n= 4/ 6	n= 3/ 32 (0.094)	P: 4 M: 4	n= 6 (0.30)
0	n= 0 (0.0 %)	VALENCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
9	n= 9 (7.9 %)	ARAGON	n= 3/ 8	n= 6/ 32 (0.188)	P: 2 M: 7	n= 7 (0.35)
27	n= 9 (7.9 %)	DIFUSOS	n= 4/ 17	n= 9/ 32 (0.281)	P: 15 M: 12	n= 16 (0.80)
15	n= 11 (9.6 %)	EXTRANJEROS	n= 5/ 7	n= 4/ 32 (0.125)	P: 9 M: 6	n= 10 (0.50)
2	n= 2 (1.8 %)	SE DESCONOCE	n= 1/ 1	n= 1/ 32 (0.031)	P: 1 M: 1	n= 1 (0.05)
158	N=115 (100.1%)		N= 12/ 38	N= 12/ 32: 0.37500*	P: 72 M: 86	n= 20 (1.00)

*: BAJA CALIFORNIA NTE., BAJA CALIFORNIA SUR, CHIHUAHUA, DURANGO, GUERRERO, GUANAJUATO, JALISCO, EDO. MEXICO, MICHOACAN, NAYARIT, SINALOA y SONORA.

Cuadro No. 6.2.19.

REGIONES ORIGINARIAS DE APELLIDOS DEL ESTADO DE COAHUILA (Nuevo Santander)

Σ APS.	APELLIDOS DIFERENTES	ESTADO DE COAHUILA ORIGEN PRIMARIO	MUNICIPIOS DE COAHUILA CON ESTOS APS.	COAHUILA Y OTRAS ENTIDADES FEDERATIVAS CON ESTOS APELLIDOS	LINAJES	FAMILIAS CON ESTOS APELLIDOS
13	n= 7 (10.8 %)	REINO DE GALICIA	n= 5/ 8	n= 4/ 32 (0.125)	P: 6 M: 7	n= 9 (0.69)
7	n= 7 (10.8 %)	REINO DE LEON	n= 3/ 7	n= 5/ 32 (0.156)	P: 4 M: 3	n= 4 (0.31)
29	n= 24 (36.9 %)	LAS 2 CASTILLAS	n= 5/ 13	n= 6/ 32 (0.188)	P: 13 M: 16	n= 10 (0.77)
0	n= 0 (0.0 %)	EXTREMADURA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
1	n= 1 (1.5 %)	ANDALUCIA	n= 1/ 1	n= 1/ 32 (0.031)	P: 1 M: 0	n= 1 (0.08)
0	n= 0 (0.0 %)	MURCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
1	n= 1 (1.5 %)	PROV. VASCONGADAS	n= 1/ 1	n= 1/ 32 (0.031)	P: 0 M: 1	n= 1 (0.08)
3	n= 3 (4.6 %)	NAVARRA	n= 2/ 3	n= 3/ 32 (0.094)	P: 1 M: 2	n= 3 (0.23)
0	n= 0 (0.0 %)	VALENCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
5	n= 5 (7.7 %)	ARAGON	n= 3/ 5	n= 4/ 32 (0.125)	P: 3 M: 2	n= 5 (0.38)
16	n= 7 (10.8 %)	DIFUSOS	n= 5/ 14	n= 9/ 32 (0.281)	P: 7 M: 9	n= 9 (0.69)
9	n= 9 (13.8 %)	EXTRANJEROS	n= 2/ 7	n= 5/ 32 (0.156)	P: 2 M: 7	n= 5 (0.38)
1	n= 1 (1.5 %)	SE DESCONOCE	n= 1/ 1	n= 1/ 32 (0.031)	P: 0 M: 1	n= 1 (0.08)
85	N= 65 (99.9 %)		N= 7/ 60	N= 13/ 32: 0.40625*	P: 37 M: 48	n= 13 (1.00)

*: AGUASCALIENTES, COAHUILA, CHIHUAHUA, DURANGO, D.F., HIDALGO, MICHOACAN, NUEVO LEON, PUEBLA, SAN LUIS POTOSI, TAMAULIPAS, TLAXCALA, y ZACATECAS.

Cuadro No. 6.2.20.

REGIONES ORIGINARIAS DE APELLIDOS DEL ESTADO DE TAMAULIPAS (Nuevo Santander)

Σ APS.	APELLIDOS DIFERENTES	ESTADO DE TAMAULIPAS ORIGEN PRIMARIO	MUNICIPIOS DE TAMAULIPAS CON ESTOS APS.	TAMAULIPAS Y OTRAS ENTIDADES FEDERATIVAS CON ESTOS APELLIDOS	LINAJES	FAMILIAS CON ESTOS APELLIDOS
14	n= 12 (15.0%)	REINO DE GALICIA	n= 6/ 10	n= 6/ 32 (0.188)	P: 6 M: 8	n= 9 (0.53)
12	n= 11 (13.8%)	REINO DE LEON	n= 3/ 8	n= 5/ 32 (0.156)	P: 7 M: 5	n= 9 (0.53)
36	n= 29 (36.2%)	LAS 2 CASTILLAS	n= 8/ 17	n= 9/ 32 (0.281)	P: 16 M: 20	n= 15 (0.88)
3	n= 2 (2.5 %)	EXTREMADURA	n= 0/ 3	n= 3/ 32 (0.094)	P: 1 M: 2	n= 3 (0.18)
3	n= 2 (2.5 %)	ANDALUCIA	n= 2/ 3	n= 3/ 32 (0.094)	P: 3 M: 0	n= 3 (0.18)
0	n= 0 (0.0 %)	MURCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
3	n= 3 (3.8 %)	PROV. VASCONGADAS	n= 1/ 3	n= 3/ 32 (0.094)	P: 2 M: 1	n= 3 (0.18)
4	n= 4 (5.0 %)	NAVARRA	n= 1/ 3	n= 4/ 32 (0.125)	P: 2 M: 2	n= 4 (0.24)
0	n= 0 (0.0 %)	VALENCIA	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
7	n= 6 (7.5 %)	ARAGON	n= 3/ 5	n= 6/ 32 (0.188)	P: 6 M: 1	n= 6 (0.35)
28	n= 7 (8.8 %)	DIFUSOS	n= 11/ 15	n= 12/ 32 (0.375)	P: 14 M: 14	n= 12 (0.71)
4	n= 4 (5.0 %)	EXTRANJEROS	n= 3/ 3	n= 4/ 32 (0.125)	P: 1 M: 3	n= 4 (0.24)
0	n= 0 (0.0 %)	SE DESCONOCE	n= 0/ 0	n= 0/ 32 (0.000)	P: 0 M: 0	n= 0 (0.00)
114	N= 80 (100.1%)		N= 17/ 33	N= 10/ 32: 0.31250*	P: 58 M: 56	n= 17 (1.00)

*: D.F., GUERRERO, GUANAJUATO, HIDALGO, NUEVO LEON, PUEBLA, QUERETARO, SAN LUIS POTOSI, TAMAULIPAS y VERACRUZ.

6.2.4. CO-MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS *PROPOSITI*

6.2.4.1. PERFILES DE PADECIMIENTOS FAMILIARES

De la información aportada a la genealogía, los padecimientos presentes en familiares de 1º, 2º, 3º grado, etc. de los *propositi*, se clasificaron en dos grandes grupos: aquellos donde se afecta(n) sobre todo la(s) función(es) o *co-morbilidad orgánica poligénica*, y aquellos donde hay afectación anatómica o *co-morbilidad estructural*. Los primeros fueron mayoría (86%, n=117 diferentes); de ellos, hubo más en el estado de Sonora y menos en Coahuila; de los segundos (84%, n= 23 diferentes), hubo también presencia en semejante situación en esas mismas entidades federativas.

En el primer grupo, los padecimientos endocrinos (casi únicamente *diabetes mellitus*) fueron los predominantes, los cardiovasculares (*hipertensión arterial e isquemia cardiaca*) y las *neoplasias*, semejantemente comparables con la panorámica nacional en cuanto al *número de orden* [los padecimientos neurológicos, autoinmunes y metabólicos -principalmente obesidad- no figuran dentro de las diez principales causas nacionales]; en el segundo grupo, 1 de cada 6 están manifestados en lo estructural y los más, afectan la *cara* (ver Anexo 10.3.) Hubo variaciones según familias, y entidades federativas (Cuadro No. 6.2.21. y Figuras Nos. 6.2.7. a 6.2.10.)

Cuadro No. 6.2.21.

COMPARATIVA DE CO-MORBILIDAD EN FAMILIAS CON SORDERA NEUROSENSORIAL

CO - MORBILIDAD	MICHOACAN	DURANGO	SONORA	COAHUILA	TAMAULIPAS	TOTALES
ENDOCRINA	6 (0.18)	8 (0.26)	9 (0.26)	6 (0.18)	5 (0.15)	34 (0.29)
CARDIOVASCULAR	4 (0.17)	2 (0.09)	9 (0.39)	4 (0.17)	4 (0.17)	23 (0.20)
CANCER	4 (0.22)	4 (0.22)	8 (0.44)	0 (0.00)	2 (0.11)	18 (0.15)
NEUROLOGICA	2 (0.12)	3 (0.18)	8 (0.47)	2 (0.12)	2 (0.12)	17 (0.15)
AUTOINMUNE	4 (0.31)	3 (0.23)	2 (0.15)	1 (0.08)	3 (0.23)	13 (0.11)
METABOLICA	2 (0.17)	3 (0.25)	3 (0.25)	2 (0.17)	2 (0.17)	12 (0.10)
Sub-TOTAL:	22 (0.79)	23 (0.79)	39 (0.93)	15 (0.75)	18 (0.86)	117 (0.84)
CROMOSOMICA	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.67)	0 (0.00)	1 (0.33)	3 (0.13)
EN CRANEO	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.00)	0 (0.00)	2 (0.09)
EN CARA	1 (0.14)	4 (0.57)	0 (0.00)	1 (0.14)	1 (0.14)	7 (0.30)
EN TRONCO Y/O ABDOMEN	3 (0.60)	1 (0.20)	1 (0.20)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.22)
EN TALLA Y/O MIEMBROS	2 (0.33)	1 (0.17)	0 (0.00)	2 (0.33)	1 (0.17)	6 (0.26)
Sub-TOTAL	6 (0.21)	6 (0.21)	3 (0.07)	5 (0.25)	3 (0.14)	23 (0.16)
TOTALES :	28 (20 %)	29 (21 %)	42 (30 %)	20 (14 %)	21 (15 %)	140 (100%)

Aunque la co-morbilidad orgánica fue más frecuente (Cuadro No. 6.2.22.), no difirió estadísticamente con la estructural: las diferencias entre proporciones *número de familias* o de *padecimientos*, no son significativas ($z=0.57$ y $z=1.36$, $p>0.05$ n.s.).

Cuadro No. 6.2.22.

COMPARATIVA DE CO-MORBILIDAD EN FAMILIAS CON SORDERA NEUROSENSORIAL

TIPO de MORBILIDAD	No. de FAMS.	No. de PADECIMIENTOS	LINAJES AFECTADOS				SEXO		PARENTESCO			
			P	M	A	H	M	F	<3º	3º	2º	1º
ORGANICA	n= 51/115 (0.44)	n= 48/ 48 (1.00)	53	48	9	5	81	78	0	99	14	2
ESTRUCTURAL	n= 19/115 (0.17)	n= 20/ 20 (1.00)	7	5	1	10	11	14	0	23	0	0
AMBAS	n= 14/115 (0.12)	n= 45/ 45 (1.00)	25	12	3	11	33	32	1	14	27	16
NINGUNA	n= 26/115 (0.23)	n= 0/ 0 (1.00)	0	0	0	0	16	12	0	0	0	0
Seignora la genealogía	N= 5/115 (0.04)	n= 5/ 5 (1.00)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TODOS LOS GRUPOS:	N= 115/115 (1.00)	N=140/140 (1.00)	53	48	9	5	81	78	2	23	87	18

6.2.4.2. PERFILES DE DISTRIBUCION DE PADECIMIENTOS FAMILIARES

De los diez padecimientos registrados como más frecuentes como causa de muerte en el país, se encuentran seis en las familias (excepto los *accidentes*, las *perinatopatías*, la *influenza y neumonía* y las *agresiones u homicidios*), y otros tres crónico-degenerativos (padecimientos neurológicos, autoinmunes, y metabólicos) con relevancias diferentes (Cuadro No. 6.2.23.), y Sonora más afectada (Gráfica No. 6.2.6.)

Cuadro No. 6.2.23.

NUMEROS DE ORDEN DE PADECIMIENTOS DE CO-MORBILIDAD EN LA SNSNS

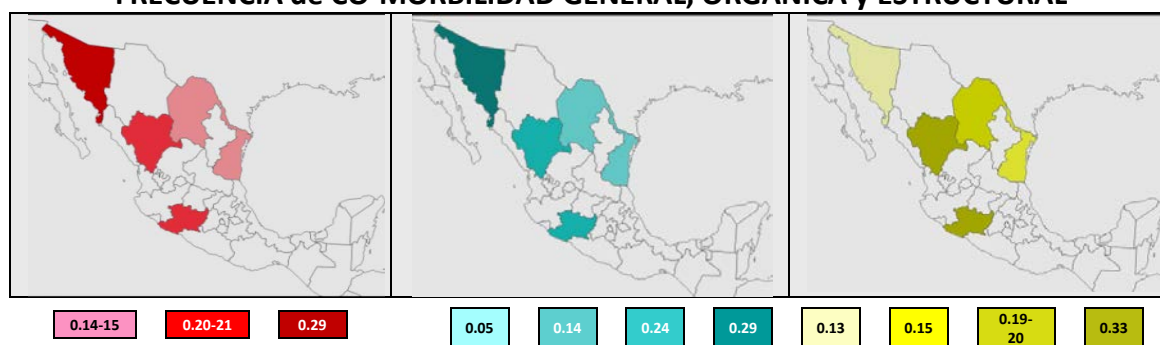
MORTALIDAD GENERAL EN EL PAIS			CO – MORBILIDAD y SNS		
No.	PADECIMIENTOS	TASA*	No.	%**	DIFERENCIA
1	ENFERMEDADES DEL CORAZON	70	2	20	- 1
2	TUMORES MALIGNOS	57	3	15	- 1
3	DIABETES MELLITUS	49	1	29	+ 2
4	ACCIDENTES	38	-	-	-
5	ENFERMEDADES DEL HIGADO	29	-	3	-
6	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	27	-	<1	-
7	PERINATOPATIAS	20	-	-	-
8	INFLUENZA Y NEUMONIA	12	-	-	-
9	ENFS. PULMONARES OBSTRUCT. CRONICAS	11	-	<<1	-
10	AGRESIONES (HOMICIDIOS)	11	-	-	-
-	(OTRAS) NEUROLOGICAS	-	4	14	-
-	AUTOINMUNES	-	5	11	-
-	(OTRAS) 'METABOLICAS'	-	6	10	-

*: En la mortalidad general del país y diez principales causas, 2000 por cada 100,000 habitantes con cálculos basados en datos crudos, y deducida la tasa del mapa no. 14 (p.31) del Atlas de la Salud 2002 cuya fuente es DGIED/SSA/INEGI (Ref. No. 161).

** : Las "enfermedades del hígado" en la co-morbilidad están comprendidas (por tanto doblemente aquí consideradas) en las 'metabólicas' así como la "enfermedad cerebrovascular" en las neurológicas y las EPOC en las autoinmunes; esta es la causa que la sumatoria en co-morbilidad no concuerde con 100% sino que lo rebasa.

Figura No. 6.2.7.

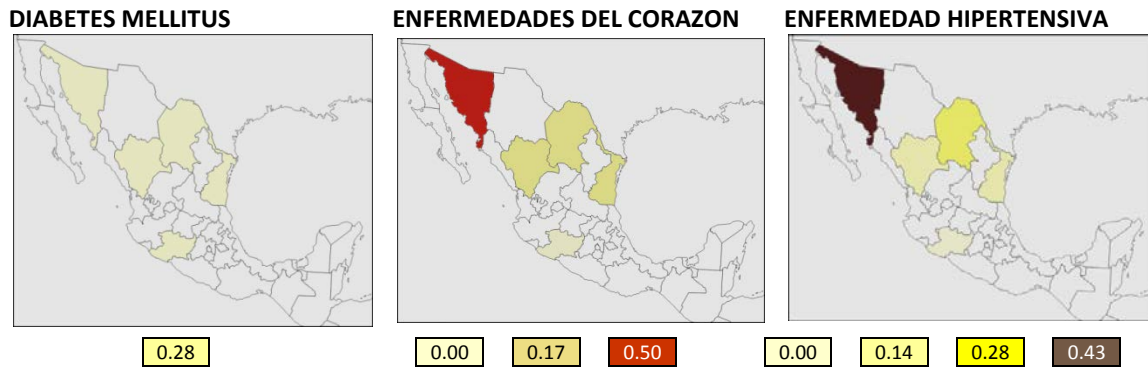
FRECUENCIA de CO-MORBILIDAD GENERAL, ORGANICA y ESTRUCTURAL



La co-morbilidad *orgánica* es más relevante en Sonora; la *estructural* en Durango y en Michoacán. Aparece la 'individualidad' de cada padecimiento donde se reflejan diátesis, medio ambiente (el caso de Sonora es muy llamativo) y educación/atención y para cada entidad federativa con sus grandes similitudes a pesar de las distancias geográficas (debieran estudiarse cada indicador en cada padecimiento y entidad federativa, para realmente mejorar la salud pública) (Figuras Nos. 6.2.8. a 10.)

Figura No. 6.2.8.

FRECUENCIAS en CO-MORBILIDAD por 100,000 hab.



Cuadro No. 6.2.24.

NUMEROS DE ORDEN EN MORTALIDAD NACIONAL Y CO-MORBILIDAD POR CANCER

ORGANO AFECTADO Tasa/ 100,000habs.	Co-morb.*	NAL.	Michoacán	Durango	Sonora	Coahuila	Tamaulipas
	(0.12)	56.4	55.1 a 63.7	44.3 a 55.0	70.5 a 73.9	63.8 a 70.4	
PULMON	1º	1º	1º	1º	1º	1º	1º
CERVIX	2º	2º	2º	2º	5º	4º	3º
LEUCEMIA	2º	6º	5º	6º	6º	6º	5º
PROSTATA	3º	3º	4º	4º	4º	5º	6º
MAMA	3º	4º	6º	5º	3º	2º	2º
ESTOMAGO	3º	5º	3º	3º	2º	3º	4º

REFERENCIAS: 'Atlas de la Salud 2002', Cuadro No. 5.2., Gráfica No. 5.15, p. 51 (Ref. No. 161),

Figura No. 6.2.9.

FRECUENCIAS CO-MORBILIDAD por CANCER

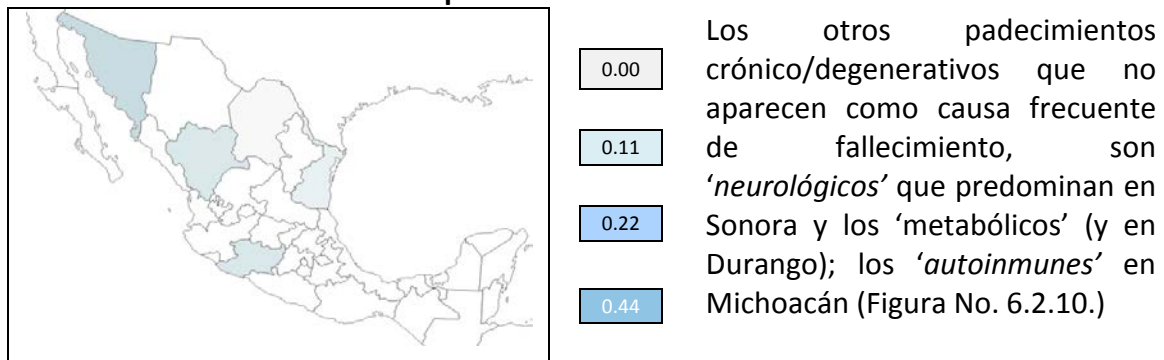
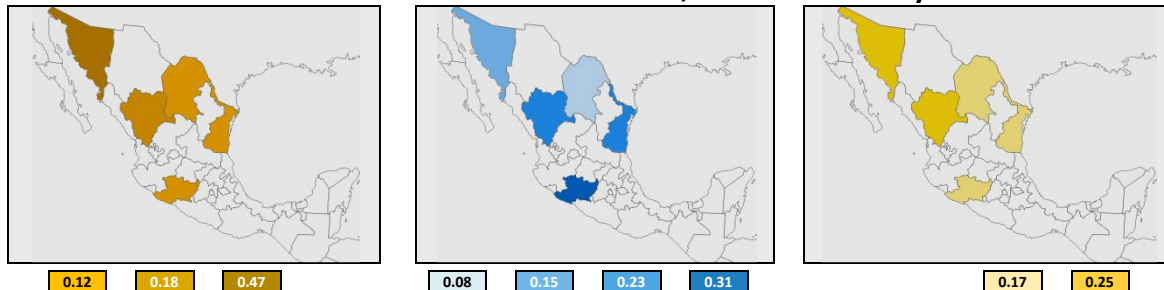


Figura No. 6.2.10.

FRECUENCIAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS, AUTOINMUNES y METABÓLICAS



[Algunos de estos padecimientos se encuentran asociados a alelos marcadores del sistema o complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Considerando el ORIGEN GEOGRAFICO de los alelos asociados y los padecimientos analizados, encontramos que indirectamente refieren también las procedencias ancestrales de las familias. En Loci HLA-A, -B y -DR predomina la carga europea: 0.43, 0.25 y 0.60 (3/7, 4/16 y 3/5 respectivamente); luego lo africano sólo para Clase I (HLA-A, -B y -C) con 0.29, 0.25 y 0.50 (2/7, 4/16 y 1/2 respectivamente). La carga amerindia aparece en clases I y II, HLA-A, -B, -Cw y -DR: 0.14, 0.31, 0.50 y 0.20 (1/7, 5/16, 1/2 y 1/5 respectivamente). Así, el mestizaje deducido por las relaciones entre marcadores HLA y patología encontrada en las familias, es de: *Europa* ¼ a ½; *Africa* ¼ a ½; *América* ½ a ¾ (como otros marcadores, apellidos, etc.).]

6.2.5. INMUNO-RESPUESTA a AGENTES del GRUPO TORCH

6.2.5.1. RESULTADOS GENERALES

Las muestras se procesaron con solamente una clave asignada a cada una, por una sola persona, en un solo laboratorio (Hospital Infantil de Morelia SSA), con el mismo equipo y mismo lote de reactivos para que fueran comparables y evitar sesgos. Por razones ajenas al estudio, las muestras del estado de Sonora se procesaron con quimioluminiscencia (no con inmunoensayo) y por eso se reportan separadamente.

De acuerdo a los valores considerados como “positivos” para las titulaciones particulares a cada agente TORCH (considerando que los cambios son geométricos), se hicieron varios estratos a los que se asignaron a c/u puntajes más semi-cualitativos que semi-cuantitativos que permitieron ponderar la ‘disponibilidad’ del huésped ante los agentes TORCH en un mismo medio ambiente (familia, lugar de residencia) y a edades semejantes (casos y hermanos, padres y controles). La mayor ‘disponibilidad’ fué para el *Rubivirus* (Σ : 880 y 114 puntos para todas las entidades y para Sonora), luego para *Citomegalovirus* (Σ : 542 y 139 puntos) y finalmente para *Toxoplasma gondii* (Σ : 215 y 22 puntos respectivamente).

Por valores en IgM se detectaron tres posibles primoinfecciones de *Toxoplasma gondii* (ninguno fue *caso*); otros tres por *Citomegalovirus* (2 *casos*, Coahuila y Sonora) y tres más por *Rubivirus* (1 *caso*, Sonora) en toda la población estudiada (N=376).

Las titulaciones en IgG se compararon entre *casos* de sordera neurosensorial no-sindrómica –SNSNS– (n=105), *hermanos* (n=41), *padres* (n=130) y *controles* (n=100). Los primeros (*casos* con SNSNS) mostraron menor cantidad de titulaciones con diferencias reales al compararse las medias de ellos con los *hermanos*, los *padres* y los *controles* ante *Toxoplasma gondii* y *Rubivirus* en todas las entidades federativas excepto en Sonora al compararse con *hermanos* y éstos con los *padres*. La panorámica ante *Citomegalovirus* es diferente. Los *controles* tuvieron titulaciones semejantes o algo más altas que las familias (lo que demuestra su calidad de ‘población abierta’ en este sentido), pero por debajo de los valores de la mediana.

Entre los miembros de la familia, independientemente del tipo de agente, los *padres* muestran mayor proporción de ‘disponibilidad’; luego los *casos* y finalmente los *hermanos*. Sólo en Sonora y ante el agente *Toxoplasma gondii* la “proporción” de disponibilidad de los *hermanos* es mayor que los *casos*.

El “comportamiento inmunológico” por tipo de subpoblación (*casos*, *hermanos*, *padres*, *controles*) fue bastante uniforme a su interior y por tipo de agente, y muchas veces también a su exterior al compararse con las otras subpoblaciones y semejante en proporciones interagentes. La situación de Sonora parece distinta. Respecto a la geografía, *T. gondii* tiene mayor presencia en Durango y Coahuila; *Citomegalovirus* en Sonora y Tamaulipas; y el más ototóxico de los agentes TORCH, *Rubivirus*, está omnipresente y con titulaciones mayores (ver Mapa al final de este rubro).

6.2.5.2. RESULTADOS POR TIPO DE AGENTE 'TORCH'

6.2.5.2.1. *Toxoplasma gondii* (parásito intracelular): Según la *geografía*, el orden de titulaciones en seropositividad, de mayor a menor, Controles (35.65 ± 34.942, C.V. 98%), Coahuila (34.28 ± 75.024, C.V. 219%), Sonora (21.73 ± 60.957, C.V. 281%), Durango (17.58 ± 18.286, C.V. 104%).

Hubo notables variaciones: la menor pero muy notable, en Controles (98%), y la mayor en Sonora (281%); esto traduce la individualidad geográfica y su gran panorámica aún dentro de cada entidad federativa. Es un problema bizarro.

Según el *tipo de personas* estudiadas, los PROGENITORES (38.38 ± 10.603, C.V. 28%), CONTROLES (35.65 ± 34.942, C.V. 98%), HERMANOS (26.63 ± 26.056, C.V. 98%) y CASOS (12.97 ± 16.450, C.V. 127%). Aunque estos últimos tuvieron las titulaciones más bajas y con diferencia real, la variabilidad es muy alta pero aun así, demuestra que la parasitosis es la menos relevante para hipoacusia en el contexto familiar y/o hiporrespuesta de este tipo de personas al agente TORCH. Panorámica muy semejante se observa con otra técnica, en Sonora (Cuadros Nos. 6.2.25., 6.2.25bis y 6.2.28.).

Cuadro No. 6.2.25.

INMUNORRESPUESTA α -*Toxoplasma gondii* POR GRUPOS DE PARTICIPANTES

de los estados de Michoacán, Durango, Coahuila y Tamaulipas

GRUPOS	n	Ig M	IgG (UI/ml)	C.V.	Σ puntos IgG o 'Disponibilidad'	M	F	EDAD	No. FAMS.	De 'n' Entidades Federativas
A. CASOS	85	N	12.97±16.450	127 %	18 (0.08)	44	41	02/12 a 62 años	74	4
B. HERMANOS	38	N	26.63±26.056	98 %	11 (0.05)	21	17	07/12 a 24 años	39	4
C. PADRES	109	N	38.38±10.603	28 %	68 (0.32)	41	68	18 a 85 años	72	4
D. CONTROLES	100	***	35.65±34.942	98 %	118 (0.55)	65	35	4 a 63 años	100	17
TODOS	332	***	12.97±16.450	40 %	215 (1.00)	171	161	02/12 a 85 años	174	17
A vs. B (85 vs. 38)		$t_{123_{gr}} = 3.52, p < 0.05$					CASOS vs. PARES o HERMANOS			
A vs. C (85 vs. 109)		$t_{192_{gr}} = 13.03, p < 0.05$					CASOS vs. PADRES			
A vs. D (85 vs. 100)		$t_{183_{gr}} = 5.49, p < 0.05$					CASOS vs. CONTROLES NORMO-OYENTES			

NOTA.- NO SE INCLUYE EL ESTADO DE SONORA, POR DIFERENTES VALORES DE TITULACION E INCOMPATIBILIDAD PARA TRANSFORMACION DE DATOS CRUDOS.

Cuadro No. 6.2.25 bis

INMUNORRESPUESTA α -*Toxoplasma gondii* POR GRUPOS DE PARTICIPANTES

del estado de Sonora

GRUPOS	n	IgM	IgG (UI/ml)	C.V.	Σ puntos IgG o 'Disponibilidad'	M	F	EDAD	No. FAMS.	De 'n' Entidades Federativas
A. CASOS	20	N	3.29±7.875	239.4%	2 (0.09)	11	9	3.5 a 46 años	18	1
B. HERMANOS	3	N	0.60±0.600	100.0%	8 (0.36)	0	3	9 a 39 años	18	1
C. PADRES	21	N	38.73±85.181	219.9%	12 (0.55)	7	14	25 a 51 años	18	1
TODOS	44	N	21.73±60.957	280.5%	22 (1.00)	18	26	3.5 a 51 años	18	1
A vs. B (20 vs. 3)		$t_{21_{gr}} = 0.58, p > 0.05$ n.s.					CASOS vs. PARES o HERMANOS			
A vs. C (20 vs. 21)		$t_{39_{gr}} = -1.85, p > 0.05$ n.s.					CASOS vs. PADRES			
B vs. C (21 vs. 3)		$t_{22_{gr}} = 0.63, p > 0.05$ n.s.					PADRES vs. PARES o HERMANOS			

6.2.5.2.2. Citomegalovirus (CMV): Según la *geografía*, el orden de titulaciones en seropositividad, de mayor a menor, Sonora (248.04 ± 157.220, C.V. 63%), Tamaulipas (5.90 ± 3.069, C.V. 52%), Durango (4.40 ± 4.039, C.V. 92%), Coahuila (3.74 ± 3.101, C.V. 83%), Controles (3.44 ± 3.432, C.V. 100%) y Michoacán (2.51 ± 3.026, C.V. 121%).

Hubo notables variaciones: la menor aunque notable, en Tamaulipas (52%), y la mayor en Michoacán (121%); esto traduce también, como con el agente TORCH antes analizado, la individualidad geográfica y su panorámica interna en cada entidad.

Según el *tipo de personas* estudiadas, los CONTROLES (3.44±3.432, C.V. 100%), HERMANOS (2.92±1.935, C.V. 66%), PADRES (0.09±1.453, C.V. 36%) y CASOS (0.14±1.412, C.V. 34%). Ante este agente TORCH, estos últimos tuvieron las titulaciones más bajas y menor variación, con diferencia real, como con el parásito intracelular... ¿hipo-respuesta de este tipo de personas al agente TORCH?. Panorámica muy semejante se observa con otra técnica, en Sonora (Cuadros Nos. 6.2.26., 6.2.26bis y 6.2.28.)

Cuadro No. 6.2.26.

INMUNORRESPUESTA α -Citomegalovirus POR GRUPOS DE PARTICIPANTES

de los estados de Michoacán, Durango, Coahuila y Tamaulipas

GRUPOS	n	IgM	IgG (UI/ml)	C.V.	Σ puntos IgG o 'Disponibilidad'	M	F	EDAD	No. FAMS	De 'n' Entidades Federativas
A. CASOS	85	*	0.14±1.412	34 %	150 (0.28)	44	41	02/12 a 62 años	74	4
B. HERMANOS	38	N	2.92±1.935	66 %	50 (0.09)	21	17	07/12 a 24 años	39	4
C. PADRES	109	N	0.09±1.453	36 %	177 (0.33)	41	68	18 a 85 años	72	4
D. CONTROLES	100	**	3.44±3.432	100 %	165 (0.30)	65	35	4 a 63 años	100	17
TODOS	332	***	0.65±0.580	16 %	542 (1.00)	171	161	02/12 a 85 años	174	17
A vs. B (85 vs. 38)		$t_{123 df} = 3.96, p < 0.05$			CASOS vs. PARES o HERMANOS					
A vs. C (85 vs. 109)		$t_{192 df} = 0.24, p > 0.05, n.s.$			CASOS vs. PADRES					
A vs. D (85 vs. 100)		$t_{183 df} = 1.76, p > 0.05, n.s.$			CASOS vs. CONTROLES NORMO-OYENTES					

NOTA.- NO SE INCLUYE EL ESTADO DE SONORA, POR DIFERENTES VALORES DE TITULACION E INCOMPATIBILIDAD PARA TRANSFORMACION DE DATOS CRUDOS.

Cuadro No. 6.2.26 bis

INMUNORRESPUESTA α -Citomegalovirus POR GRUPOS DE PARTICIPANTES

del estado de Sonora

GRUPOS	n	IgM	IgG (UI/ml)	C.V.	Σ puntos IgG o 'Disponibilidad'	M	F	EDAD	No. FAMS.	De 'n' Entidades Federativas
A. CASOS	20	**	248.04±157.220	63%	54 (0.39)	11	9	3.5 a 46 años	18	1
B. HERMANOS	3	N	209.43±232.275	111%	8 (0.06)	0	3	9 a 39 años	18	1
C. PADRES	21	*	337.23±159.187	47%	77 (0.55)	7	14	25 a 51 años	18	1
TODOS	46	***	283.68±165.945	59 %	139 (1.00)	18	26	3.5 a 51 años	18	1
A vs. B (20 vs. 3)		$t_{21 df} = 0.08, p > 0.05, n.s.$			CASOS vs. PARES o HERMANOS					
A vs. C (20 vs. 21)		$t_{39 df} = -1.80, p > 0.05, n.s.$			CASOS vs. PADRES					
B vs. C (21 vs. 3)		$t_{22 df} = 1.03, p > 0.05, n.s.$			PADRES vs. PARES o HERMANOS					

6.2.5.2.3. Rubivirus (RV o Virus de la rubeola): Según la *geografía*, el orden de titulaciones en seropositividad, de mayor a menor, Controles (113.57 ± 59.135, C.V. 52%), Tamaulipas (99.65 ± 57.358, C.V. 58%), Coahuila (86.08 ± 43.413, C.V. 50%), Durango (74.53 ± 43.044, C.V. 58%), Sonora (69.72 ± 59.849, C.V. 86%), Michoacán (68.90 ± 39.599, C.V. 57%).

Bajo este agente TORCH no hubo notables variaciones: la menor en Coahuila (50%), y la mayor en Sonora (86%); esto traduce también la individualidad geográfica y su panorámica interna.

Según el *tipo de personas* estudiadas, los CONTROLES (113.57±59.135, C.V. 52%), PADRES (92.75±31.942, C.V. 34%), HERMANOS (91.92± 15.431, C.V. 17%) y CASOS (82.29± 13.604, C.V. 17%). También ante este agente TORCH, estos últimos tuvieron las titulaciones más bajas y menor variación, con diferencia real... ¿hipo-respuesta de este tipo de personas al agente TORCH?. Misma panorámica, con otra técnica, en Sonora (Cuadros Nos. 6.2.27., 6.2.27bis y 6.2.28.)

Cuadro No. 6.2.27.

INMUNORRESPUESTA α -Rubivirus POR GRUPOS DE PARTICIPANTES

de los estados de Michoacán, Durango, Coahuila y Tamaulipas

GRUPOS	n	IgM	IgG (UI/ml)	C.V.	Σ puntos IgG o 'Disponibilidad'	M	F	EDAD	No. FAMS.	De 'n' Entidades Federativas
A. CASOS	85	N	82.29±13.604	17 %	213 (0.24)	44	41	02/12 a 62 años	74	4
B. HERMANOS	38	N	91.92±15.431	17 %	89 (0.10)	21	17	07/12 a 24 años	39	4
C. PADRES	109	N	92.75±31.942	34 %	268 (0.30)	41	68	18 a 85 años	72	4
D. CONTROLES	100	***	113.57±59.135	52 %	310 (0.35)	65	35	4 a 63 años	100	17
TODOS	332	***	95.13±13.177	14 %	880 (0.99)	171	161	02/12 a 85 años	174	17
A vs. B (85 vs. 38)		$t_{123} g = 3.51, p < 0.05$				CASOS vs. PARES o HERMANOS				
A vs. C (85 vs. 109)		$t_{192} g = 2.82, p < 0.05$				CASOS vs. PADRES				
A vs. D (85 vs. 100)		$t_{183} g = 4.77, p < 0.05$				CASOS vs. CONTROLES NORMO-OYENTES				

NOTA.- NO SE INCLuye EL ESTADO DE SONORA, POR DIFERENTES VALORES DE TITULACION E INCOMPATIBILIDAD PARA TRANSFORMACION DE DATOS CRUDOS.

Cuadro No. 6.2.27 bis

INMUNORRESPUESTA α -Rubivirus POR GRUPOS DE PARTICIPANTES

del estado de Sonora

GRUPOS	n	IgM	IgG (UI/ml)	C.V.	Σ puntos IgG o 'Disponibilidad'	M	F	EDAD	No. FAMS.	De 'n' Entidades Federativas
A. CASOS	20	*	69.72±59.849	86 %	47 (0.41)	11	9	3.5 a 46 años	18	1
B. HERMANOS	3	N	115.00±91.864	80 %	7 (0.06)	0	3	9 a 39 años	18	1
C. PADRES	21	N	134.56±89.735	67 %	60 (0.53)	7	14	25 a 51 años	18	1
TODOS	45	*	102.12±81.844	80 %	114 (1.00)	18	26	3.5 a 51 años	18	1
A vs. B (20 vs. 3)		$t_{21g} = 1.15, p > 0.05, n.s.$				CASOS vs. PARES o HERMANOS				
A vs. C (20 vs. 21)		$t_{39g} = -2.71, p < 0.01$				CASOS vs. PADRES				
B vs. C (21 vs. 3)		$t_{22g} = 0.29, p > 0.05, n.s.$				PADRES vs. PARES o HERMANOS				

Cuadro No. 6.2.28.

INDEPENDENCIA en INMUNORRESPUESTA a TORCH por ENTIDAD FEDERATIVA

GRUPO	n	Haplotipos Rh-Hr (1p36.2 - p34) \neq	Alelos Duffy [Fy] (1q21) \neq	Alelos ABO (9q3.3 - qter) \neq	CASOS SNSNS	Mutaciones GIB2 (13q11)	α -T.gondii	α -CMV	α -Rubivirus
MICHOACAN	93	4	2	4	31	3	-	2.51±3.026 C.V.: 121%	68.90±39.599 C.V.: 57%
DURANGO	51	5	2	4	18	4	17.58±18.286 C.V.: 104%	4.40±4.039 C.V.: 92%	74.53±43.044 C.V.: 58%
SONORA	46	5	2	4	20	PEND.	21.73±60.957 C.V.: 280.5%	248.04±157.220 C.V.: 63.4%	69.72±59.849 C.V.: 85.8%
COAHUILA	40	4	2	4	22	2	34.28±75.024 C.V.: 219%	3.74±3.101 C.V.: 83%	86.08±43.413 C.V.: 50%
TAMAULIPAS	58	5	2	4	21	4	-	5.90±3.069 C.V.: 52%	99.65±57.358 C.V.: 58%
CONTROLES	186	7	2	4	-	-	35.65±34.942 C.V.: 98%	3.44±3.432 C.V.: 100%	113.57±59.135 C.V.: 52%
TODOS	474	7	2	4	112	5	24.97±42.751 C.V.: 171%	4.00±3.333 C.V.: 83%	88.55±48.510 C.V.: 55%

NOTA.- LAS TITULACIONES PARA IgG DE SONORA TIENEN DIFERENTES VALORES POR CAMBIO DE REACTIVOS Y APARATOS (en relación a las otras entidades federativas).

6.2.5.2.4. DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA RESPUESTA α -TORCH: Los mapas de frecuencia/ intensidad de respuesta de IgG α -TORCH (que además de la presencia de los agentes revelan presencia de factores de riesgo ambientales) se elaboraron de acuerdo a estratificación de esas titulaciones (Cuadros Nos. 6.2.29. y 6.2.29bis). Salvo *Rubivirus* (omnipresencia "igual"), *Citomegalovirus* es relevante en Sonora y Tamaulipas; y *Toxoplasma gondii* en Coahuila y Durango (Figura No. 6.2.11)

Cuadro No. 6.2.29.

ESCALA PARA 'disponibilidad'/ exposición A AGENTES TORCH Y RESPUESTA INMUNE

ESTADOS DE MICHOACAN, DURANGO, COAHUILA y TAMAULIPAS (Método ELISA)

ESTRATIFICACION Según titulaciones IgG	α – <i>Toxoplasma gondii</i> Ig G (U.I./ ml.)	α – <i>Citomegalovirus</i> Ig G (U.A./ ml.)	α – <i>Rubivirus</i> Ig G (U.I./ ml.)
^a = 0 puntos	0.00 a 14.99	0.00 a 0.39	0.00 a 14.99
^b = 1 punto	15.00 a 37.99	0.40 a 0.99	15.00 a 37.99
^c = 2 puntos	38.00 a 59.99	1.00 a 4.99	38.00 a 59.99
^d = 3 puntos	60.00 a 149.99	5.00 a 9.99	60.00 a 129.99
^e = 4 puntos	150.00 a 239.00	≥ 10.00	130.00 a 199.00
^f = 5 puntos	≥ 240.00	-	≥ 200.00
PUNTAJE MAXIMO PERSONAL	5 PUNTOS	4 PUNTOS	5 PUNTOS
POSITIVOS* :	≥ 9.00 U.I./ml.	≥ 0.50 U.A./ml.	≥ 15.00 U.I./ml.
NEGATIVOS*:	< 8.00 U.I./ml.	< 0.40 U.A./ml.	< 14.00 U.I./ml.

*: Estos valores son los que indican las casas expendedoras de los reactivos y maquinaria específicos para estas pruebas, en el Manual de Operación (Lightcycler de Roche™).

Cuadro No. 6.2.29 bis

ESCALA PARA 'disponibilidad'/ exposición A AGENTES TORCH Y RESPUESTA INMUNE

ESTADO DE SONORA (Método por quimioluminiscencia)

ESTRATIFICACION Según titulaciones IgG	α – <i>Toxoplasma gondii</i> Ig G (U.I./ ml.)	α – <i>Citomegalovirus</i> Ig G (U.A./ ml.)	α – <i>Rubivirus</i> Ig G (U.I./ ml.)
^a = 0 puntos	0.0 a 5.0	0.0 a 13.6	0.0 a 8.6
^b = 1 punto	5.1 a 45.9	13.7 a 64.5	8.7 a 22.9
^c = 2 puntos	46.0 a 112.9	64.6 a 192.3	23.0 a 48.9
^d = 3 puntos	113.0 a 233.0	192.4 a 428.0	49.0 a 220.0
^e = 4 puntos	234.0 a 469.5	≥ 428.1	220.1 a 465.6
^f = 5 puntos	≥ 469.6	-	≥ 465.7
PUNTAJE MAXIMO PERSONAL	5 PUNTOS	4 PUNTOS	5 PUNTOS
POSITIVOS* :	≥ 9.00 U.I./ml.	≥ 0.50 U.A./ml.	≥ 15.00 U.I./ml.
NEGATIVOS*:	< 8.00 U.I./ml.	< 0.40 U.A./ml.	< 14.00 U.I./ml.

*: Estos valores son los que indican las casas expendedoras de los reactivos y maquinaria específicos para estas pruebas, en el Manual de Operación (Lightcycler de Roche™). Para CMV-IgM: ≤0.48 UA/ml; para Toxoplasma IgM: ≤0.7; para Rubéola IgM: ≤6.2

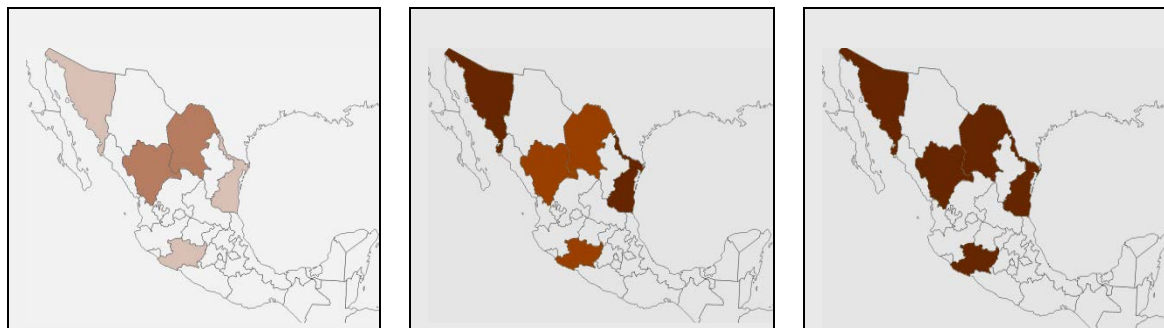
Figura No. 6.2.11.

ESTRATOS DE INMUNO-RESPUESTA A AGENTES DEL GRUPO TORCH

IgG α -*Toxoplasma gondii*

IgG α -*Citomegalovirus*

IgG α -*Rubivirus*



Estrato "a"
 Estrato "b"
 Estrato "c"
 Estrato "d"
 Estrato "e"
 Estrato "f"

Elaboración propia, F.L.B.

6.3. LAS PERSONAS ESTUDIADAS

6.3.1. PROPOSITI

6.3.1.1. PERFILES FAMILIARES Y DEMOGRAFICOS

La mayoría de las familias tuvieron padres normo-oyentes con hijo(s) afectado(s); también hubo la situación contraria, ambos progenitores afectados e hijo(s) normo-oyentes sobre todo en Durango y Coahuila. Hasta en casi la décima parte, alguno de los progenitores tuvo algún daño en la percepción auditiva principalmente en Coahuila. No hubo familia alguna donde ambos progenitores y descendencia tuvieran discapacidad auditiva (Cuadro No. 6.3.1.)

Cuadro No. 6.3.1.

FAMILIAS según CALIDAD en AUDICION DE PROGENITORES Y DESCENDIENTES

FAMILIAS CON	MICH.		SONORA		DURANGO		COAHUILA		TAMPS.		TOTAL	
PADRES N-O, HIJO(S) SNSNS	27	0.93	21	1.00	12	0.80	9	0.69	15	0.88	84	0.88
PADRE/ MADRE SNSNS, HIJO(S) SNSNS	2	0.07	0	0.00	2	0.13	3	0.23	2	0.12	9	0.09
PADRES SNSNS, HIJO(S) SNSNS	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
PADRES SNSNS, HIJO(S) N-O	0	0.00	0	0.00	1	0.07	1	0.08	0	0.00	2	0.02
Σ :	29	0.30	21	0.22	15	0.16	13	0.15	17	0.17	95	0.99

N-O: Normo-oyentes; SNSNS: Sordera Neurosensorial No-Sindrómica. Familias con posible patrón de herencia autosómico dominante son: Michoacán, #4 y #71; Durango, #22 y #30; Coahuila #55, #56 y #65; Tamaulipas #40 y #51. Las posibles familias con dobles heterocigotos son #24 (Durango) y #57 (Coahuila).

Lo anterior 'anuncia' proporciones de posibles PATRONES DE HERENCIA: autosómica *dominante*, ≈10% (7% a 21%); posible autosómica *recesiva* no manifestada (descendencia dobles heterocigotos) 2%, sólo en Durango y Coahuila (hasta 7%) y la sí 'manifestada', 88% (71% a 100%). En estas n=95 familias hubo n=109 casos de SNSNS (Cuadro No. 6.3.2. a y b)

Cuadro No. 6.3.2. a

FAMILIAS RECLUTADAS Y GENOTIPIFICADAS^{GJB}, CON SITUACION DE LOS CASOS DE SNSNS

ENTIDAD FEDERATIVA	FAMILIAS		CASOS		RESULTADOS DE LAS PERSONAS		
	RECLUTADAS	ESTUDIADAS	RECLUTADOS	ESTUDIADOS	C/ MUTACION	S/ MUTACION	No Tipif./ dudosos
MICHOACAN	29	21/ 29	35	21/ 35	13/ 21 (0.62)	8/ 21 (0.38)	0/ 21 (0.00)
SONORA	21	0/ 21	21	0/ 21	n.s.	n.s.	21/ 21 (1.00)
DURANGO	15	15/ 15	16	15/ 16	15/ 15 (1.00)	0/ 15 (0.00)	0/ 15 (0.00)
COAHUILA	13	12/ 13	21	12/ 21	9/ 12 (0.75)	0/ 12 (0.00)	3/ 12 (0.25)
TAMAULIPAS.	17	16/ 17	16	16/ 16	15/ 16 (0.94)	1/ 16 (0.06)	0/ 16 (0.00)
Sub-total:	95	64/ 95	109	64/109	52/ 64 (0.81)	9/ 64 (0.14)	3/ 64 (0.05)
SG – HGM*	31	31/ 31	31	31/ 31	22/ 31 (0.71)	9/ 31 (0.29)	0/ 31 (0.00)
TOTALES	126	95/126	140	95/140	74/ 95 (0.78)	18/ 95 (0.19)	3/ 95 (0.03)

^{GJB}: Genotipificación para los genes *GJB2* y *GJB6*. *SG-HGM: Servicio de Genética del Hospital General de México SSA.

Cuadro No. 6.3.2. b

CASOS RECLUTADOS POR SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA

ESTADO	CASOS 'N'	VARONES		MUJERES		ORDEN AL NACIMIENTO				
		'n'	EDAD	'n'	EDAD	U	M	Md	m	¿?
MICHOACAN	35	22	1-12	13	2- 8	11	9	2	6	7
SONORA	21	12	3-18	9	3-46	7	5	1	8	0
DURANGO	16	7	5-37	9	2-26	2	7	4	3	0
COAHUILA	21	11	3-58	10	1-88	0	8	6	5	2
TAMAULIPAS	16	5	1-61	11	2- 5	3	4	3	6	0
OTROS* (SG-HGM)	21	12	8-27	9	6-28	-	-	-	-	-
TODOS	130	69	1-61	61	1-88	23	33	16	28	9
PROPORCIONES	1.00	0.53	-	0.47	-	0.21	0.30	0.15	0.26	0.08

NOTA.- "U": Hijos Unigénitos; "M": Hijos Mayores o primogénitos; "Md": Hijos Medianos; "m": Hijos menores; "¿?": Se desconoce el orden al nacimiento.

*: Pacientes (casos índice) reclutados de la consulta del Servicio de Genética del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA.

Ligero predominio en varones (0.53), con edades de 1 a 61 años y en mujeres 1 a 88; poco más de 1 de cada 5 afectados es hijo único y poco más de 1 de cada 4 es el menor. En Michoacán los hijos únicos y casi en igual proporción, éstos y los menores en Sonora.

6.3.1.2. VALORACION AUDIOMETRICA Y PERFILES DE LOS CASOS

6.3.1.2.1. DIAGNOSTICO por EMISIONES OTOACUSTICAS (EOA): Pocos pacientes participantes han tenido diagnóstico neonatal o temprano, realizado exclusivamente mediante emisiones otoacústicas (EOA).

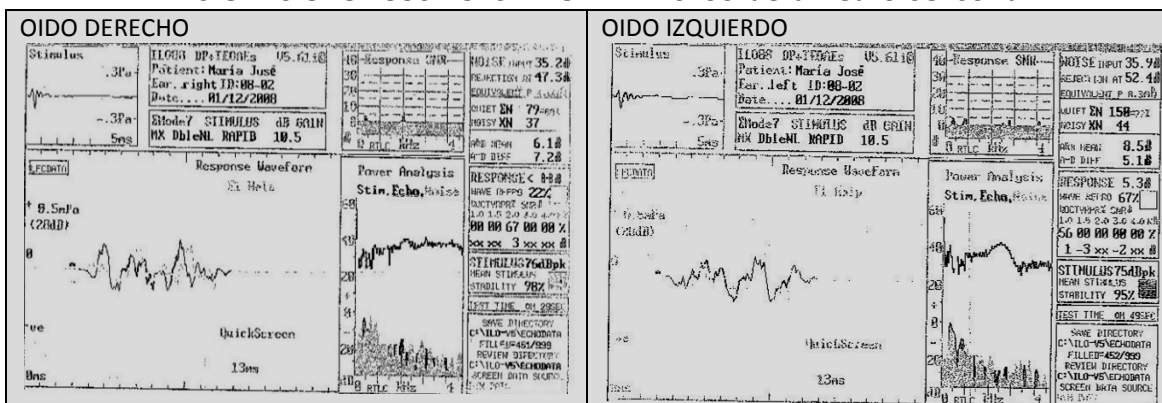
[El significado de las otoemisiones es que su presencia indica que el mecanismo preneural es capaz de responder al sonido en forma normal; la respuesta, generada en la cóclea, requiere de oídos medio y externo sanos. La prevalencia de las emisiones espontáneas es de 72% en normales y las evocadas entre 96% y 100%. Tienen una sensibilidad del 86% y una especificidad del 83% y están ausentes en personas con umbrales de 30 a 35 db. En el reporte de estos estudios, deben observarse sobre todo el porcentaje de *respuesta* y la *estabilidad* así como el tamaño de los trazos (db/Hz) que no debe rebasar al del estímulo auditivo (sería un *artefacto*)].

En lo mostrado (Gráfica No. 6.3.1.), el oído izquierdo tuvo una respuesta del 67% y el derecho 22% con estabilidades entre 95% y 98% respectivamente: diagnóstico de hipoacusia neurosensorial

[De los N=95 pacientes, n=1 tuvo diagnóstico por este estudio (y es portadora heterocigota compuesta de *c.79G>A, p.V27I/c.250G>A, p.V84M*)].

Gráfica No. 6.3.1.

EMISIONES OTOACUSTICAS ANORMALES: Sordera Neuro-Sensorial



ESTUDIO de EOA de MJAS, Fam. No. 19, #63 (HIMESLM, 12-01-2008).

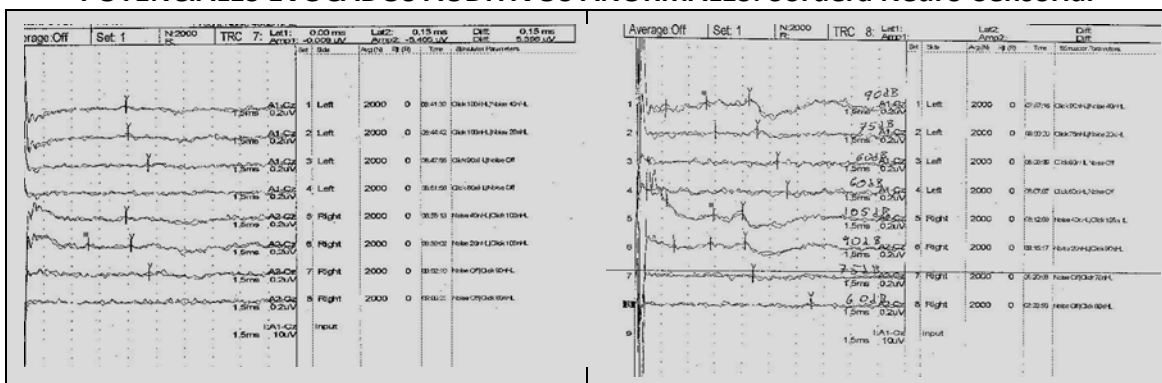
6.3.1.2.2. DIAGNOSTICO por POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (PEA): Algunos pocos pacientes participantes han tenido diagnóstico sólo por este estudio. En su reporte deben observarse *amplitud* y *latencia* de los trazos: a mayor intensidad en la amplitud, mejor latencia (y audición).

En los estudios que se muestran (Gráfica No. 6.3.2.), como en los de otros n=9 pacientes, ambas características están pequeñas, dando el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial *profunda* y *severa* respectivamente (el primer paciente no mostró mutación en *GJB2* ni en *GJB6* y la segunda es portadora heterocigota de *c.35delG*; los demás, otras mutaciones o ninguna).

[Los *potenciales* son respuestas periódicas generadas ante un estímulo a frecuencias de repetición suficientemente rápidas para registrarse y representan la descarga sincrónica de las neuronas del tronco cerebral, que siguen la frecuencia de modulación del estímulo que les origina. El estímulo acústico utilizado es específico en frecuencia y para un audiograma completo se requiere mucho tiempo por lo que se usan múltiples tonos modulados utilizando mezclas de tonos en frecuencias variables para evaluar distintas regiones cocleares en forma binaural y detecta pérdidas auditivas de severas a profundas y da un análisis automático].

Gráfica No. 6.3.2.

POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS ANORMALES: Sordera Neuro-Sensorial



ESTUDIOS de PEA de KJM y de KGO, Fams. Nos. 15, #59 y 06, #15 (HIMESLM, 04-08-2010 y 17-08-2011).

6.3.1.2.3. DIAGNOSTICO por ESTUDIO AUDIOMETRICO (AM):

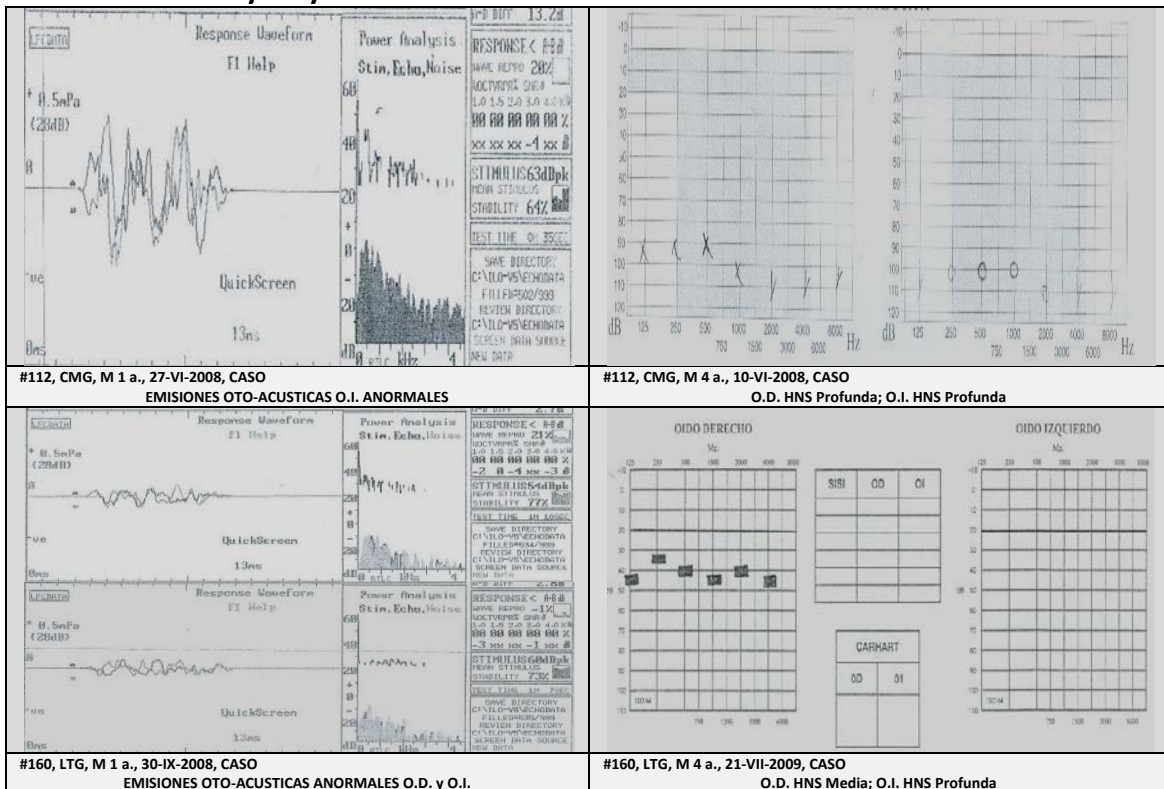
Todos los casos tuvieron hipoacusia neurosensorial severa a profunda incluyendo anacusia, aunque no todos mostraron mutación en *GJB2* ni en *GJB6* sino que tuvieron el alelo *silvestre* ('wild type') y mayor afectación en el lado izquierdo (hay más notable 'levo-lateralización' sobre todo cuando no hay mutación/ patrón hereditario) (Gráfica No. 6.3.3.); se ilustra una audiometría después de implante coclear, para comparativa (Gráfica No. 6.3.4.). Obsérvese que hay mayor variación en la pérdida en el oído derecho (48%) que en el izquierdo (14%).

Gráfica No. 6.3.3.

HIPOACUSIA SIN MUTACIONES DETECTADAS *GJB2* ni *GJB6* (Wild type)

O.D.: 83.33 ± 40.415, CV: 48%; O.I.: 106.67 ± 15.275, CV: 14%

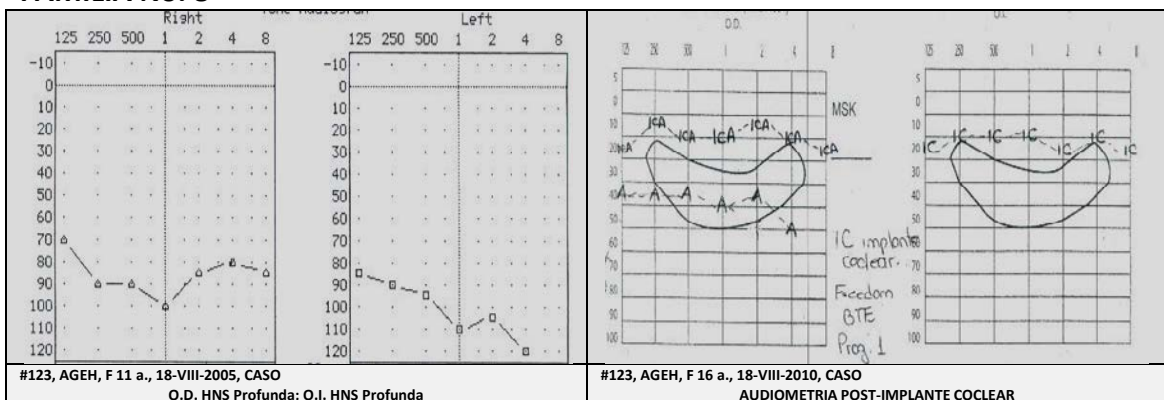
FAMILIAS Nos. 5 y 18 y 8



Gráfica No. 6.3.4.

HIPOACUSIA SIN MUTACIONES DETECTADAS *GJB2* ni *GJB6* (Wild type)

FAMILIA No. 8



6.3.1.3. LA HIPOACUSIA POR ENTIDADES FEDERATIVAS ESTUDIADAS

Aunque la muestra es pequeña para caracterizar por audiometría a una población *sorda* aun a nivel de entidad federativa, a que hay variación por género y oído (D o I), etc. esta submuestra destaca que Sonora tiene más sordera con pérdida de $-86.64\text{db} \pm 29.248$ y coeficiente de variación (C.V.) de 34% que ubica a esta población de *casos*, como *hipoacúsicos profundos* (Clasificación Cuantitativa de las Pérdidas Auditivas, Ref. No. 10).

Cuadro No.6.3.3.

VALORES MEDIOS Y TIPO DE PERDIDA AUDITIVA EN EL ESTADO DE MICHOACAN

n= 35 casos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	O.D.	O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
PEATC	Femenino	2	1 y 2 años	PEATC	PEATC	ANACUSIA	ANACUSIA	NS	Descendente
	Masculino	1	4 años	PEATC	PEATC	ANACUSIA	ANACUSIA	NS	Descendente
AUDIOMETRIA	Femenino	13	2 a 8	97.70±9.316 C.V.: 10%	99.82±19.581 C.V.: 20%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	22	1 a 12	100.89±31.670 C.V.: 31%	108.21±11.847 C.V.: 11%	ANAC	ANAC	NS	Descendente

VALORES MEDIOS Y TIPO DE PERDIDA AUDITIVA EN EL ESTADO DE SONORA

n= 16/21 casos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	O.D.	O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
PEATC	Femenino	2	3 años	PEATC	PEATC	DAP/ ANAC	DAP/ ANAC	NS	Descendente
	Masculino	3	2 años	PEATC	PEATC	ANACUSIA	ANACUSIA	NS	Descendente
AUDIOMETRIA	Femenino	5	3 a 46 años	112.50±3.536 C.V.: 3%	110.00±1.768 C.V.: 2%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	6	3 a 18 años	107.50±4.607 C.V.: 4%	112.50±3.567 C.V.: 3%	ANAC	ANAC	NS	Descendente

VALORES MEDIOS Y TIPO DE PERDIDA AUDITIVA EN EL ESTADO DE DURANGO

n= 14/16 casos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	O.D.	O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
PEATC	Femenino	-	-	-	-	-	-	-	-
	Masculino	-	-	-	-	-	-	-	-
AUDIOMETRIA	Femenino	8	2 a 26 años	91.25±14.631 C.V.: 16%	89.82±15.351 C.V.: 17%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	6	5 a 37 años	99.38±19.760 C.V.: 20%	100.00±19.478 C.V.: 19%	ANAC	ANAC	NS	Descendente

VALORES MEDIOS Y TIPO DE PERDIDA AUDITIVA EN EL ESTADO DE COAHUILA

n= 16/21 casos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	% O.D.	% O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
PEATC	Femenino	2	3	PEATC	PEATC	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	-	-	-	-	-	-	-	-
AUDIOMETRIA	Femenino	6	4 a 88 años	82.81±34.269 C.V.: 41%	79.06±27.145 C.V.: 34%	DAM a ANAC.	DAM a ANAC.	NS	Descendente
	Masculino	8	3 a 58 años	75.16±31.879 C.V.: 42%	76.25±35.305 C.V.: 46%	DAP a ANAC.	DAP a ANAC.	NS	Descendente

VALORES MEDIOS Y TIPO DE PERDIDA AUDITIVA EN EL ESTADO DE TAMAULIPAS

n= 14/16 casos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	% O.D.	% O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
EOAPD	Femenino	1	2 años	EOAPD	EOAPD	DAP	DAP	NS	Descendente
	Masculino	2	2 años	EOAPD	EOAPD	DAP	DAP	NS	Descendente
AUDIOMETRIA	Femenino	8	3 a 5 años	93.00±11.314 C.V.: 12%	99.75±3.182 C.V.: 3%	DAP a ANAC.	ANAC.	NS	Descendente
	Masculino	3	1 a 61 años	96.25±18.414 C.V.: 19%	126.01±71.065 C.V.: 56%	ANAC.	ANAC.	NS	Descendente

6.3.1.3.1. COMPARATIVA por TIPO DE CONTROL y ENTIDAD FEDERATIVA

Ahora la comparativa por *tipo de control* (hermanos y progenitores e incluso músicos) y *casos*: El patrón del trazo audiométrico en todos los casos es descendente (como era de esperarse), y ascendente en los controles familiares y ascendente o plano, en los controles músicos (Cuadro No. 6.3.4.); los varones de todas las entidades, tienen mayor pérdida y más notoriamente en el oído izquierdo (O.I.) a excepción de Sonora donde son las mujeres y en el oído derecho (O.D.); en Coahuila, hay más variación pero las mujeres tienen más pérdida auditiva en ambos oídos que los varones. El O.D. tiene más afectación en los controles familiares, pero en los controles no familiares, donde no hay herencia, es el izquierdo. Entre estos ambos tipos de controles, las diferencias son reales para el O.D. ($t_{pareada a 86g.l.} = 30.06$, $p < 0.0001$; O.I.: $t_{pareada a 86g.l.} = -0.21$, $p > 0.5$, n.s.). Comparando, los *casos* son débiles auditivos profundos (-96.80db±2.396, C.V.: 2%); sus *familiares*, y los *músicos* 'normo-oyentes' y si acaso, los familiares oyen mejor (-17.98db±4.145, C.V.: 23% y -20.30db±8.233, C.V.: 41%).

Cuadro No. 6.3.4.

COMPARATIVA DE VALORES MEDIOS Y TIPO DE PERDIDA EN AUDIOMETRIAS POR ENTIDAD

n= 50 casos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	O.D.	O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
MICHOACAN	Femenino	13	2 a 8 años	97.70±9.316 C.V.: 10%	99.82±19.581 C.V.: 20%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	22	1 a 12 años	100.89±31.670 C.V.: 31%	108.21±11.847 C.V.: 11%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
SONORA	Femenino	5	3 a 46 años	112.50±3.536 C.V.: 3%	110.00±1.768 C.V.: 2%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	6	3 a 18 años	107.50±4.607 C.V.: 4%	112.50±3.567 C.V.: 3%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
DURANGO	Femenino	8	2 a 26 años	91.25±14.631 C.V.: 16%	89.82±15.351 C.V.: 17%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
	Masculino	6	5 a 37 años	98.54±19.771 C.V.: 20%	98.96±19.564 C.V.: 20%	ANAC	ANAC	NS	Descendente
COAHUILA	Femenino	6	4 a 88 años	82.81±34.269 C.V.: 41%	79.06±27.145 C.V.: 34%	DAM a ANAC.	DAM a ANAC.	NS	Descendente
	Masculino	8	3 a 58 años	75.16±31.879 C.V.: 42%	76.25±35.305 C.V.: 46%	DAP a ANAC.	DAP a ANAC.	NS	Descendente
TAMAULIPAS	Femenino	8	3 a 5 años	93.00±11.314 C.V.: 12%	99.75±3.182 C.V.: 3%	DAP a ANAC.	ANAC.	NS	Descendente
	Masculino	3	1 a 61 años	96.25±18.414 C.V.: 19%	106.01±17.065 C.V.: 16%	ANAC.	ANAC.	NS	Descendente
TODOS	Femenino	27	3 a 88 años	95.45±10.945 C.V.: 11%	95.69±11.719 C.V.: 12%	DAP a ANAC.	ANAC.	NS	Descendente
	Masculino	23	3 a 61 años	95.67±12.211 C.V.: 13%	100.39±14.354 C.V.: 14%	ANAC.	ANAC.	NS	Descendente
	Ambos :	50	3 a 88 años	95.56±10.933 C.V.: 11%	98.04±12.599 C.V.: 13%	DAM a ANAC.	DAM a ANAC.	NS	Descendente

n= 25 controles familiares (hermanos y progenitores)

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	O.D.	O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
TODAS LAS ENTIDADES ESTUDIADAS	Femenino	19	3 a 49 años	23.09± 8.158 C.V.: 35%	19.61± 3.888 C.V.: 20%	N a DAS	N a DAS	N a mixta	Ascendente
	Masculino	6	3 a 52 años	14.63± 2.054 C.V.: 14%	14.58± 2.458 C.V.: 17%	N a DAS	N a DAS	N a mixta	Ascendente
	Ambos	25	3 a 52 años	23.18±14.457 C.V.: 62%	18.40± 4.170 C.V.: 23%	N a DAS	N a DAS	N a mixta	Ascendente

N= 138 pacientes, hermanos, progenitores y controles músicos

ESTUDIO	GENERO	n	EDAD	O.D.	O.I.	CC-O.D.	CC-O.I.	PERDIDA	PERFIL
TODAS LAS ENTIDADES ESTUDIADAS	Casos	50	3 a 88 años	95.56±10.933 C.V.: 11%	98.04±12.599 C.V.: 13%	DAM a ANAC.	DAM a ANAC.	NS	Descendente
	Familiares*	25	3 a 52 años	23.18±14.457 C.V.: 62%	18.40± 4.170 C.V.: 23%	N a DAS	N a DAS	N a mixta	Ascendente
	Controles músicos	63	4 a 76 años	X:17.94±12.496 C.V.: 70%	X:19.13±16.499 C.V.: 86%	N a DAS	N a DAS	N c/ trauma acústico	Asc. a plano

*: Los familiares son los hermanos y los padres biológicos, que se consideraron "normo-oyentes".

6.3.1.4. GENOTIPOS y GENOTIPIFICACION:

Con los datos obtenidos por *Cuenta Génica Directa* proveniente de las segregaciones observadas acorde a las genealogías de las familias multicidadas, se obtuvieron los resultados generales para los alelos considerados de los Sistemas ABO, Rh-Hr, Duffy y MN (éste, solo tipificado en Sonora). Para mayor vinculación, se consignan las mutaciones encontradas en estas familias (Cuadro No. 6.3.5.)

En el Sistema Rh-Hr destacan por su contraste en las familias acorde a las bajas frecuencias en “población general”, el R_z (más notable en Coahuila, Durango y Tamaulipas, y en Michoacán; ausente en Sonora) y el r (más notable en Sonora, Tamaulipas y Michoacán).

En Sistema Duffy, el alelo ‘b’ (Fy^b) está en todas las entidades federativas.

En el Sistema ABO, el antígeno A_2 es más frecuente en Sonora y ausente en Coahuila; el B en todas las entidades, en frecuencias similares.

Las distintas mutaciones en $GJB2$ (que no se encontró ninguna en $GJB6$ en familia alguna de estas reportadas) se precisan más adelante.

Cuadro No. 6.3.5.

FRECUENCIAS GENICAS de MARCADORES y MUTACIONES en PROPOSITI

Alelos	Frec. génica	Σ :	MICHOACAN		SONORA		DURANGO		COAHUILA		TAMAULIPAS	
			n	f.g.	n	f.g.	n	f.g.	n	f.g.	n	f.g.
R_1	0.49	77	22	0.52	21	0.50	18	0.53	3	0.50	13	0.41
R_2	0.15	24	5	0.12	6	0.14	7	0.21	1	0.17	5	0.16
R_z	0.06	9	2	0.05	0	0.00	3	0.09	1	0.17	3	0.09
r	0.29	46	13	0.31	15	0.36	6	0.18	1	0.17	11	0.34
$\zeta?$	-	16	0	-	0	-	0	-	16	n.e.	0	-
Σ :	0.99	172	42	1.00	42	1.00	34	1.01	22	1.01	32	1.00
Fy^a	0.59	102	25	0.60	26	0.62	18	0.53	15	0.68	18	0.56
Fy^b	0.41	70	17	0.40	16	0.38	16	0.47	7	0.32	14	0.44
Σ :	1.00	172	42	1.00	42	1.00	34	1.00	22	1.00	32	1.00
M	n.e.	28	-	-	28	0.67	-	-	-	-	-	-
N	n.e.	14	-	-	14	0.33	-	-	-	-	-	-
Σ :	n.e.	42	-	-	42	1.00	-	-	-	-	-	-
A_1	0.13	22	2	0.05	8	0.19	6	0.18	4	0.18	2	0.06
A_2	0.07	12	2	0.05	6	0.14	2	0.06	0	0.00	2	0.06
B	0.06	11	2	0.05	3	0.07	3	0.09	1	0.05	2	0.06
O	0.74	127	36	0.86	25	0.60	23	0.68	17	0.77	26	0.81
Σ :	1.00	172	42	1.01	42	1.00	34	1.01	22	1.00	32	0.99
35delG	0.100	13	7	0.17	-	-	2	0.06	2	0.09	2	0.06
27	0.115	15	4	0.10	-	-	3	0.09	6	0.27	2	0.06
31	0.000	0	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-
44	0.008	1	0	-	-	-	0	-	-	-	1	0.03
84	0.123	16	1	0.02	-	-	11	0.32	-	-	4	0.13
27/ 84*	0.038	(5)	3	0.07	-	-	2	0.06	-	-	-	-
31/ 84*	0.085	(11)	1	0.02	-	-	1	0.03	-	-	9	0.28
Wt**	0.523	68	26	0.62	-	-	15	0.44	13	0.59	14	0.44
$\zeta?$	0.008	1	-	-	-	-	-	-	1	0.05	-	-
Σ :	1.000	130	42	1.00	-	-	34	1.00	22	1.00	32	1.00

*: La frecuencia es digénica, no separada.**: Wild type o gen silvestre. Durango y Coahuila tienen incluidos a un caso más (propositi).

Como se mencionó en Metodología, se difirieron (por razones ajenas) los casos de Sonora (n=21 familias), y se incorporaron n=31 casos captados de la Consulta Externa del Servicio de Genética del Hospital General de México, residentes en la ciudad de México Distrito Federal, cuyos progenitores o lugar de nacimiento era de alguno de los estados estudiados, o sus vecindades (Cuadro No. 6.3.7.)

A la selección *inicial* ('estudiados') hubo proporciones iguales de varones y mujeres (0.50 c/u), con los mismos rangos de edad de los muestreados (1 a 61 años y 1 a 88); 1:14 estudiados es hijo único y poco más de uno de cada cuatro es el menor de la hermandad (Cuadro No. 6.3.6.) pero al complementar la muestra con pacientes del Servicio de Genética del Hospital General de México, algo cambiaron las proporciones, principalmente en cuanto al orden de nacimiento pues aumentó la imprecisión para ubicarles dado que solamente se tomaron a los pacientes (tampoco se hizo estudio con marcadores serológicos o anti-TORCH) (Cuadro No. 6.3.7.)

Cuadro No. 6.3.6.

PERFILES DE CASOS FAMILIARES GENOTIPIFICADOS de las ENTIDADES ESTUDIADAS

ESTADO	FAMS. ESTUDIADAS	CASOS 'N'	VARONES		MUJERES		ORDEN AL NACIMIENTO				
			'n'	EDAD	'n'	EDAD	U	M	Md	m	¿?
MICHOACAN	21/ 29	21/ 35	14/22	1-10	7/13	2-12	1/11	8/ 9	2/ 2	3/ 6	7/7
SONORA	0/ 21	0/ 21	0/12	-	0/ 9	-	0/ 7	0/ 5	0/ 1	0/ 8	0
DURANGO	15/ 15	15/ 16	7/ 7	2-37	8/ 9	1-26	1/ 2	7/ 7	4/ 4	3/ 3	0
COAHUILA	12/ 13	12/ 21	5/11	3-59	7/10	1-88	0/ 0	4/ 8	4/ 6	4/ 5	0/2
TAMAULIPAS	16/ 17	16/ 16	5/ 5	1-61	11/11	1- 6	3/ 3	4/ 4	3/ 3	6/ 6	0
TODOS	64/ 95	64/109	31/57	1-61	33/52	1-88	5/23	23/33	13/16	16/28	7/9
PROPORCIONES	0.67	0.59/1.00	0.54/0.52	-	0.63/0.48	-	0.08/0.21	0.36/0.30	0.20/0.15	0.25/0.26	0.11/0.08

NOTA.- "U": Hijos Unigénitos; "M": Hijos Mayores o primogénitos; "Md": Hijos Medianos; "m": Hijos menores; "¿?": Se desconoce el orden al nacimiento.

Cuadro No. 6.3.7.

PACIENTES GENOTIPIFICABLES POR SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA

ESTADO DE RESIDENCIA	CASOS 'N'	VARONES		MUJERES		ORDEN AL NACIMIENTO				
		'n'	EDAD	'n'	EDAD	U	M	Md	m	¿?
MICHOACAN	21	14	1-10	7	2-12	1	8	2	3	7
DURANGO	15	7	2-37	8	1-26	1	7	4	3	-
COAHUILA	12	5	3-59	7	1-88	0	4	4	4	-
TAMAULIPAS	16	5	1-61	11	1-6	3	4	3	6	-
CHIHUAHUA	1	1	8	-	-	-	1	-	-	-
SINALOA	2	1	7	1	9	-	1	1	-	-
GUANAJUATO	1	1	12	-	-	1	-	-	-	-
QUERETARO	1	-	-	1	5	-	-	-	-	1
MEXICO	11	5	1-10	6	3-12	-	1	1	1	8
DTO. FEDERAL	15	9	4-59	6	6-68	7	1	-	-	7
TODOS	95	48	1-61	47	1-88	13	27	15	17	23
PROPORCIONES	-	0.51	-	0.49	-	0.14	0.28	0.16	0.18	0.24

NOTA.- "U": Hijos Unigénitos; "M": Hijos Mayores o primogénitos; "Md": Hijos Medianos; "m": Hijos menores; "¿?": Se desconoce el orden al nacimiento. NO ESTAN INCLUIDOS LOS DEL ESTADO DE SONORA PORQUE NO SE HAN SECUENCIADO.

Como se mencionó, entre los candidatos al estudio (no incluidos), se encontró un caso de Síndrome de *Waardenburg* (en Michoacán), un caso de probable Síndrome de *Pendred* (en Durango), dos casos de probable Síndrome de *Usher* (uno en Tamaulipas y otro en Sonora), así como un caso de Síndrome de *Down* (en Sonora) y dos pacientes con probable *cromosomopatía* a determinar (uno en Durango y otro en Ciudad Madero Tamaulipas). Todos fueron canalizados a las especialidades respectivas para su diagnóstico confirmatorio y manejo posterior. La hermana menor de una *propósita* de Tampico Tamaulipas no había sido diagnosticada sino hasta el momento de la revisión.

6.3.1.5. HIPOACUSIA, MUTACIONES y PATRONES de HERENCIA

Uno de los objetivos (secundarios) de este estudio fue *ponderar las pérdidas auditivas según alteraciones génicas encontradas*. Se indagó la media de pérdida de decibeles y las mutaciones con sus patrones de herencia: las más severas se encontraron en los casos esporádicas (¿recesivas?) y con la *transición c.79 G>A* considerada “*polimorfismo*” (Refs. Nos. 9 y 60); las menos severas, por la *transición dominante c.35 G>A*. Aunque la afectación es mayor en el lado izquierdo, la menor variación en ambos oídos la tiene la mutación más severa (7% y 4% en O.D. y O.I.) y la mayor, en la 2ª más frecuente (*transición c.250 G>A*) (Cuadro No. 6.3.8.)

Cuadro No. 6.3.8.

MEDIA DE PERDIDA DE AUDICION EN DECIBELES (db) Y ALGUNAS MUTACIONES *GJB2*

#	Mutación	HERENCIA	n*	O.D.	O.I.	AMBOS
4.	c. 79 G>A	¿A. Recesiva?	11	- 100.00 ± 7.071, C.V.: 7%	- 126.67 ± 5.774, C.V.: 4%	- 125.00 ± 22.913, C.V.: 18%
12.	c. 79 G>A + c.250 G>A	A. Recesiva	9	- 105.00 ± 13.229, C.V.: 13%	- 108.33 ± 2.887, C.V.: 3%	- 106.67 ± 11.222, C.V.: 11%
1.	c. 35delG	A. Recesiva	29	-100.00 ± 7.071, C.V.: 7%	-102.00 ± 13.038, C.V.: 13%	-101.00 ± 12.165, C.V.: 12%
11.	c. 250 G>A	A. Recesiva	20	- 98.33 ± 23.452, C.V.: 14%	- 103.13 ± 24.339, C.V.: 24%	- 100.73 ± 27.736, C.V.: 28%
5.	c. 91 T>A	A. Recesiva	12	- 87.50 ± 10.607, C.V.: 12%	- 97.50 ± 3.536, C.V.: 4%	- 92.50 ± 10.803, C.V.: 12%
2.	c. 35 G>A	A. Dominante	1	-71.66 ± 6.055, C.V.: 8%	-73.33 ± 8.165, C.V.: 11%	- 72.50 ± 8.356, C.V.: 12%

*: Familias con número variable de estudiados audiológica y confirmatoriamente (n=1 a n=9/ familia). En n=13 casos, no confiable.

La mutación más común *c.35delG* tuvo una media de pérdida en decibeles considerando ambos oídos, que la ubica con valor de la *mediana* entre los valores detectados para las mutaciones, pero no para los valores del oído izquierdo. La mutación considerada *polimorfismo c.79 G>A* “sola” mostró mayor pérdida que todas, incluso cuando se acompañó de la mutación *c.250 G>A* (ésta, “sola”, tuvo menor pérdida). Cabe hacer notar que esta última mutación transicional se encontró tanto aislada o “sola”, como asociada con la mutación considerada *polimorfismo* y sobre todo con la mutación por transversión *c.91 T>A* la cual nunca se encontró “sola”, sino siempre asociada a la mutación transicional *C.250 G>A* (así, la pérdida por esta *dimutación* es de -92.50 db en promedio, con un coeficiente de variación bajo (Cuadro No. 6.3.8.)

Las gráficas en los estudios audiométricos son bastante semejantes entre sí en la hipoacusia severa a profunda, neurosensorial (se ilustran algunos casos) e independientemente si el patrón de herencia está definido o no (casos esporádicos): son curvas descendentes.

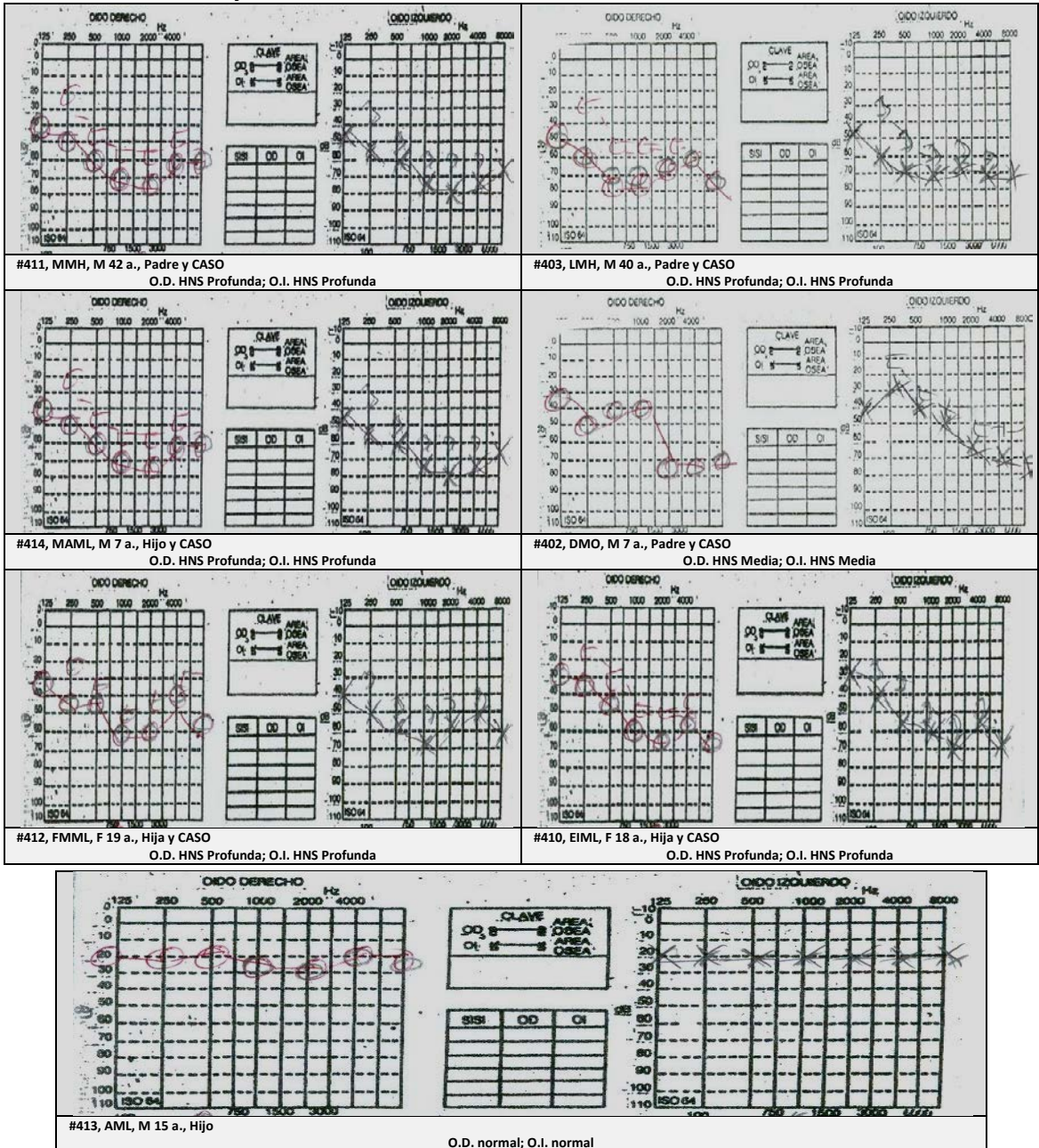
En el patrón clínico de herencia autosómico dominante, las curvas son diferentes como se esperaba (al igual que la historia natural del problema: cuando no es congénita, hay agudeza auditiva disminuida y progresiva con la edad).

6.3.1.5.1. HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE

Se encontró un patrón audiométrico en *curveta* con pérdida auditiva promedio de $62.00 \pm 10.954\%$ y coeficiente de variación de 18%: *disfunción auditiva moderada a profunda*.

MUTACION c.35 G>A, p.G12D
 (transición en posición 35 de GJB2, 1ª región intracelular –IC1– de Cx26): O.D.: 71.66 ± 6.055 , CV: 8%; O.I.: 73.33 ± 8.165 , CV: 11%

FAMILIAS Nos. 54 y 55

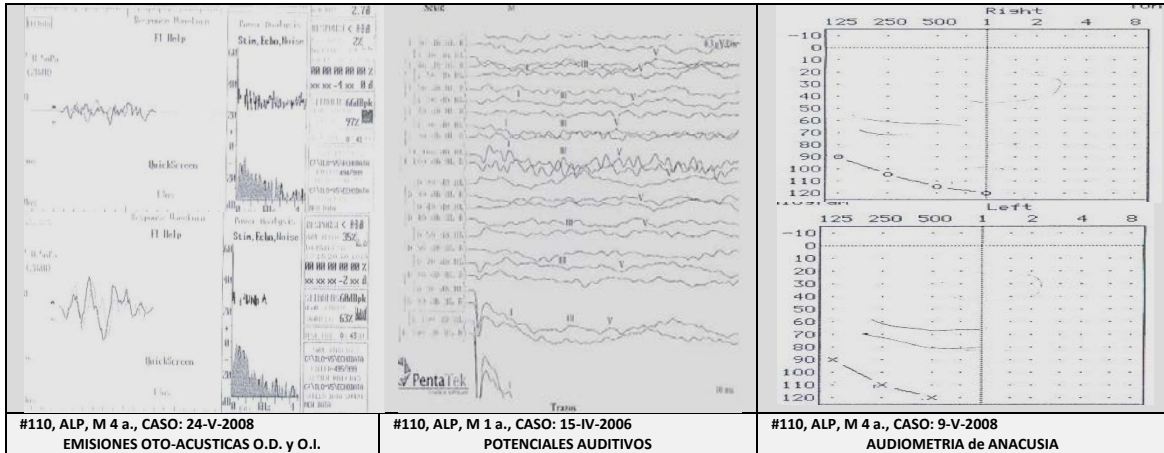


6.3.1.5.2. HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA

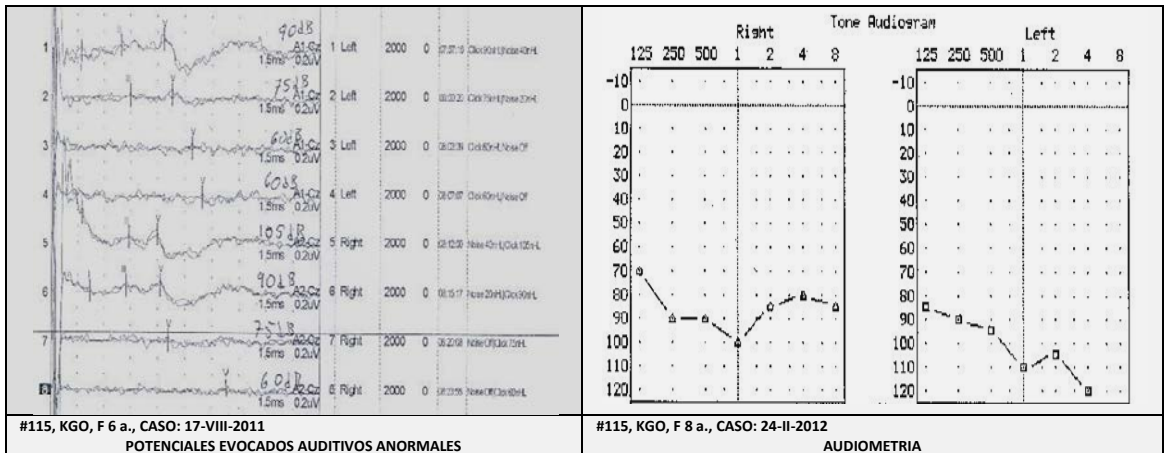
Predominó un patrón audiométrico descendente con pérdida auditiva promedio de $93.75 \pm 17.328\%$ con coeficiente de variación del 18% que lo ubica como *anacusia*.

MUTACION *c.35delG*, frameshift (corrimiento de lectura)
 (delección en posición 35 de GJB2, 1ª región intracelular -IC1- de Cx26): O.D.:100.00±7.071, CV: 7%; O.I.:102.00±13.038, CV: 13%

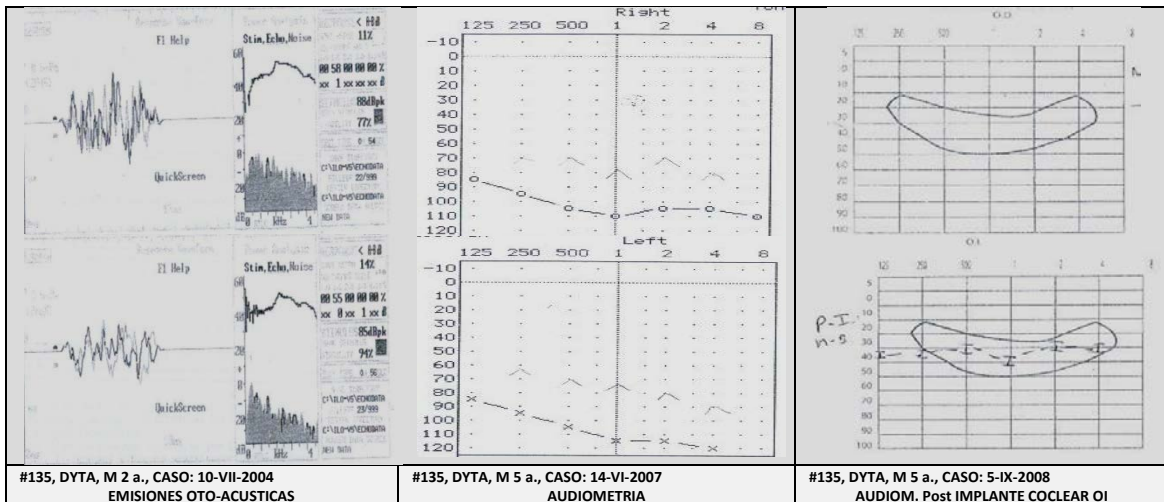
FAMILIA No. 4



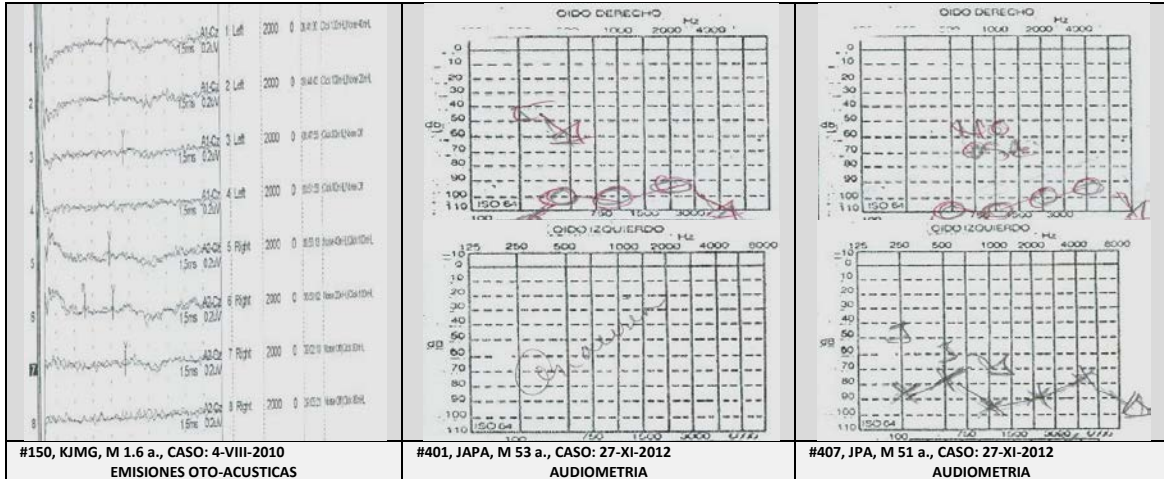
FAMILIA No. 6



FAMILIA No. 11

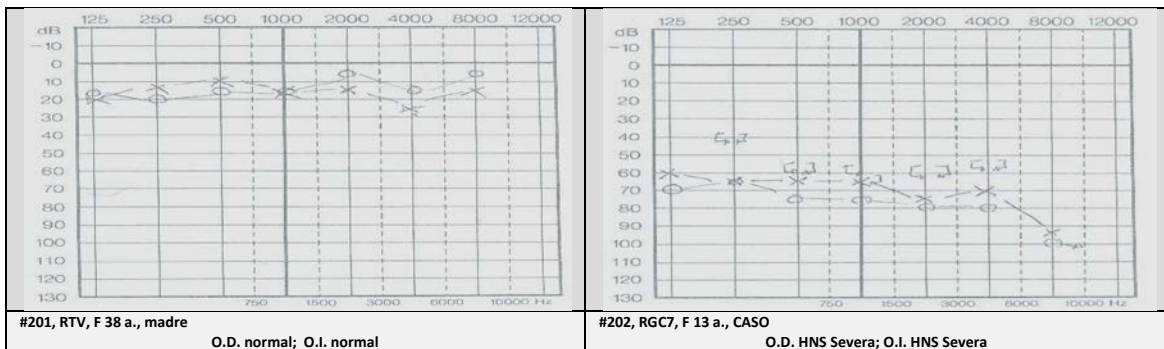


FAMILIAS Nos. 15 y 53

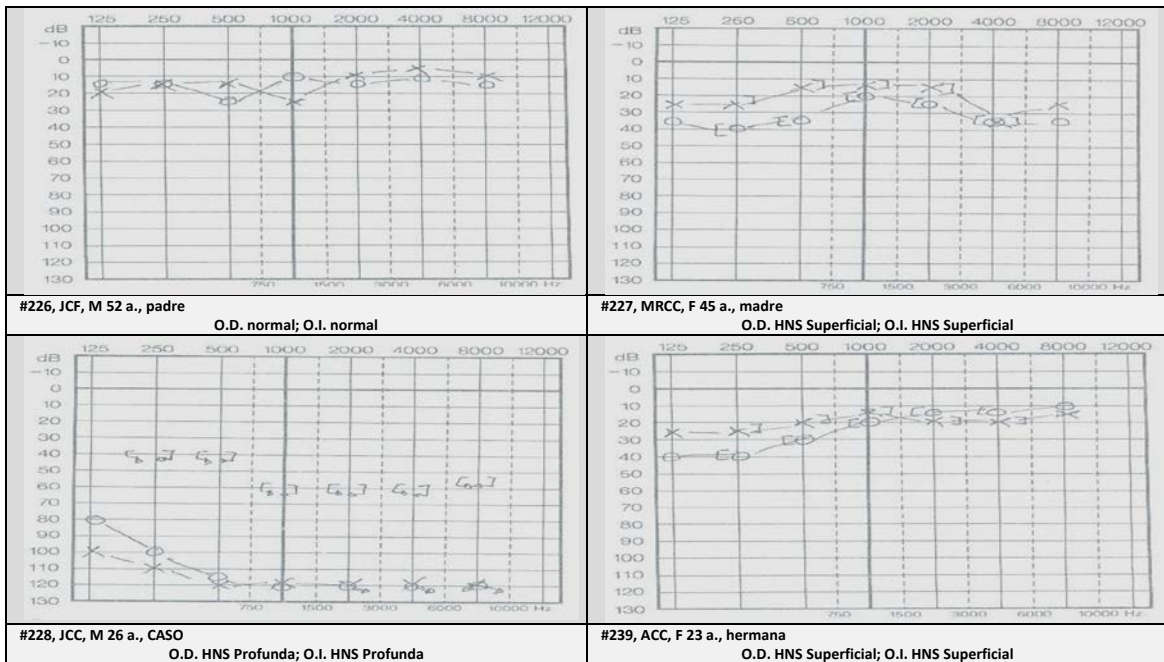


MUTACION c.250 G>A, p.V84M
 (transición en 250 de GJB2, 2ª región transmembranal –TM2– de Cx26): O.D.:98.33±23.452, CV:14%; O.I.:103.13±24.339, CV:24%

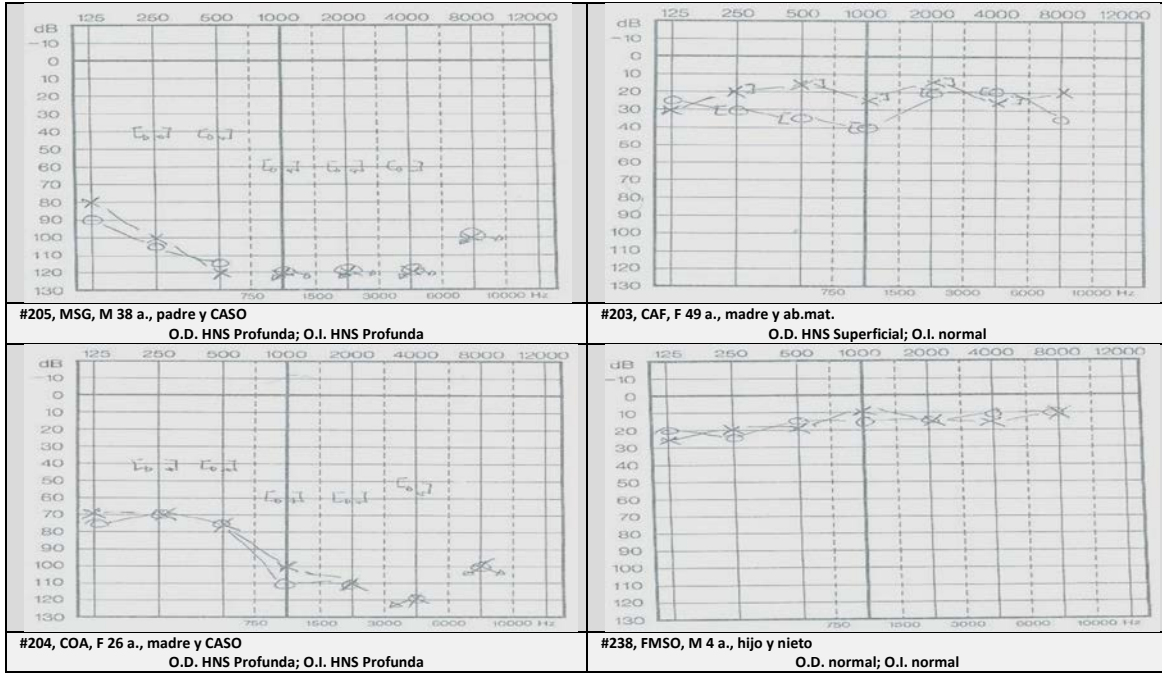
FAMILIA No. 22



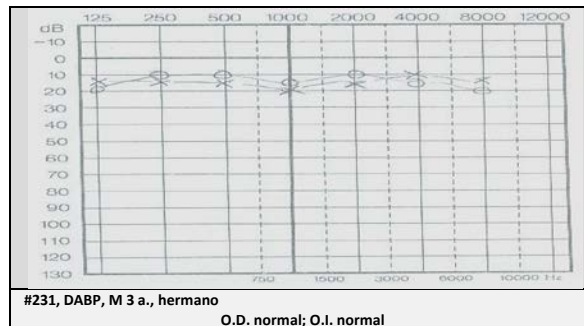
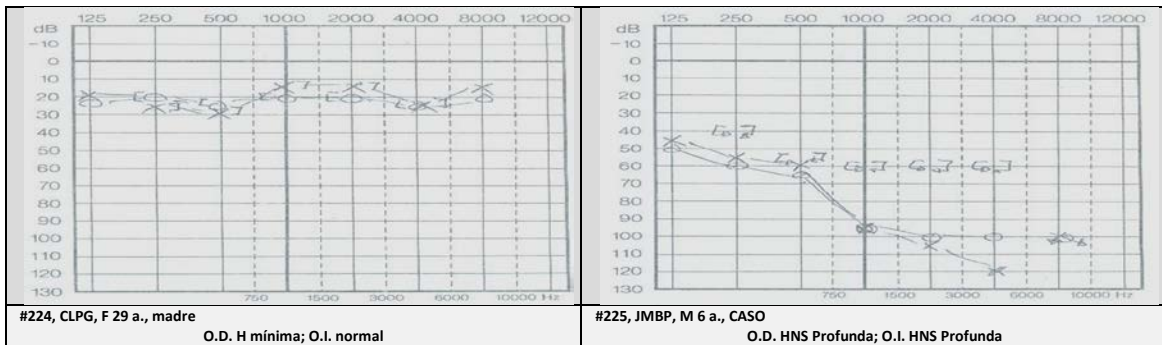
FAMILIA No. 23



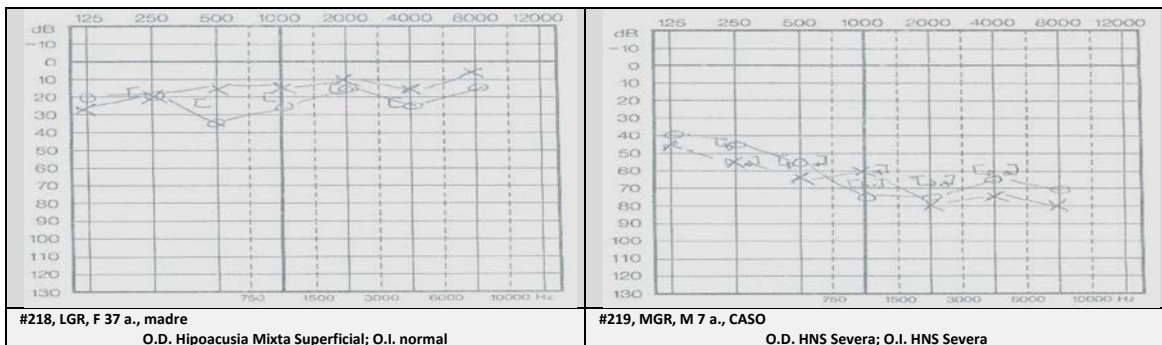
FAMILIAS Nos. 24 y 36



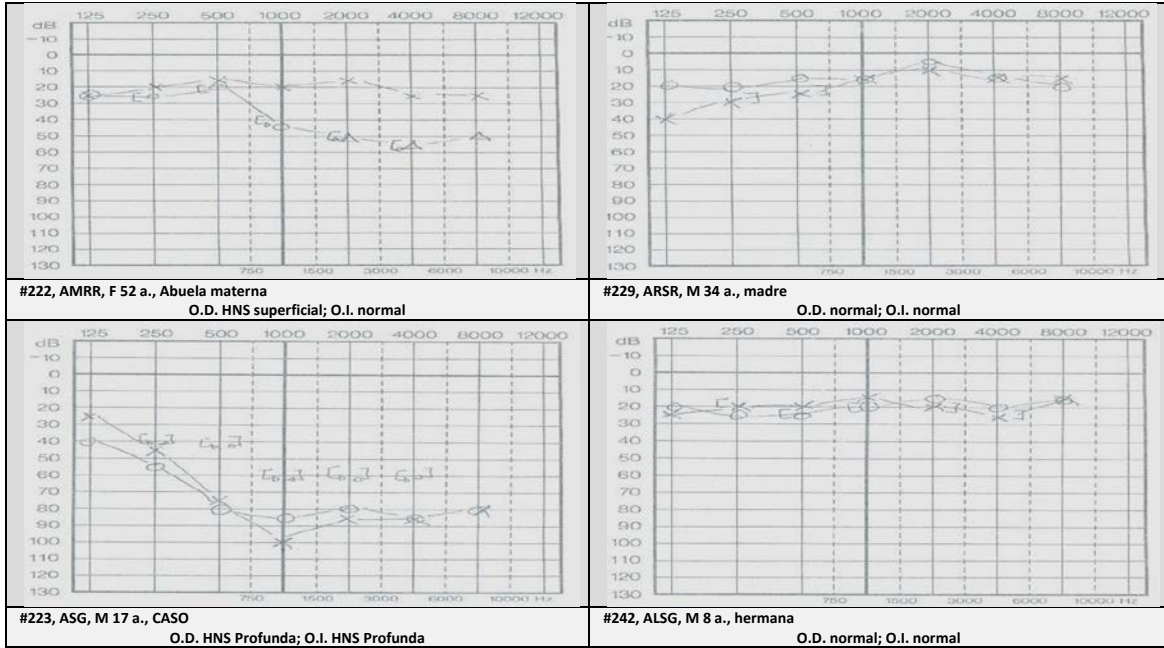
FAMILIA No. 29



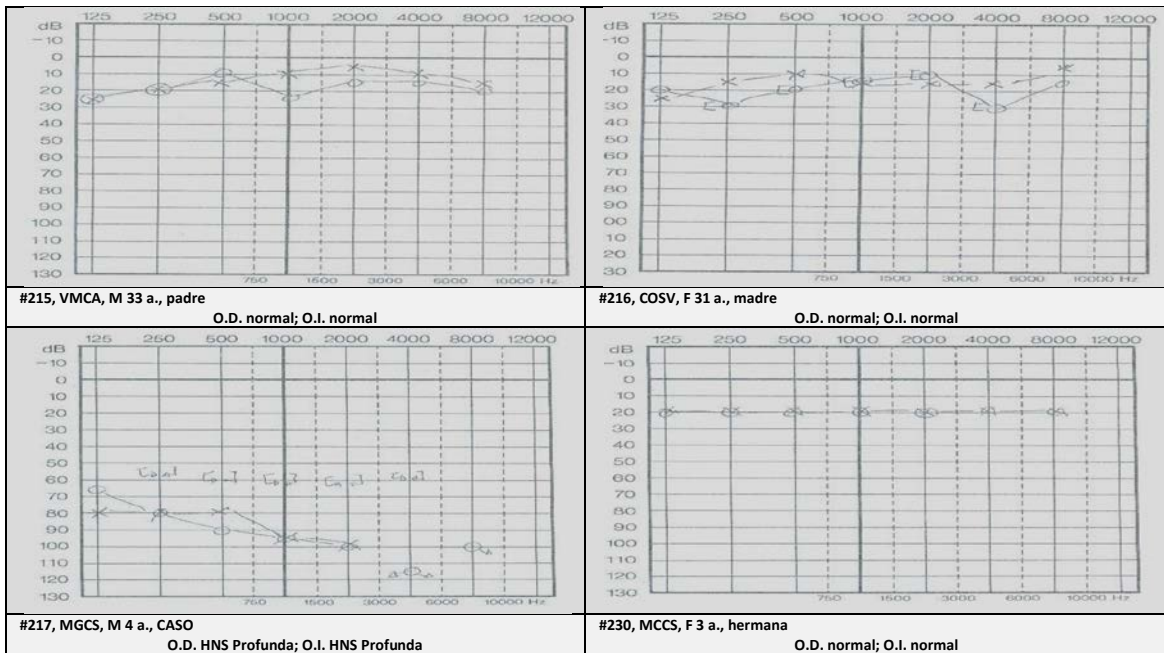
FAMILIA No. 31



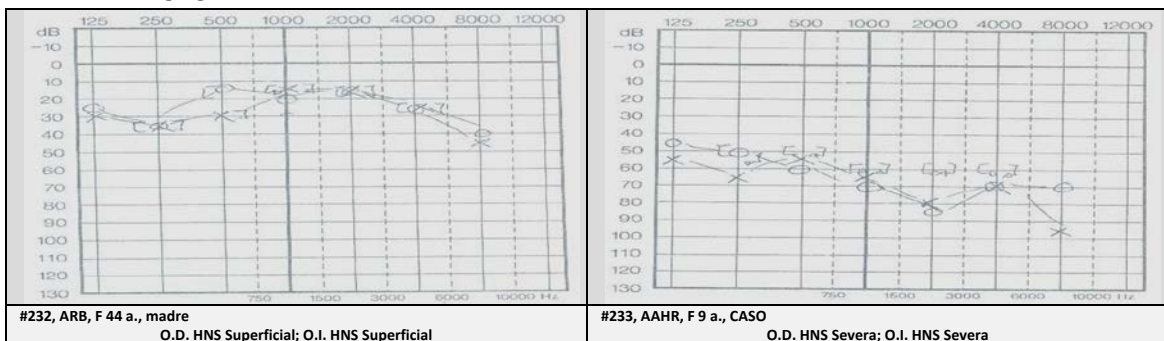
FAMILIA No. 30



FAMILIA No. 32



FAMILIA No. 34

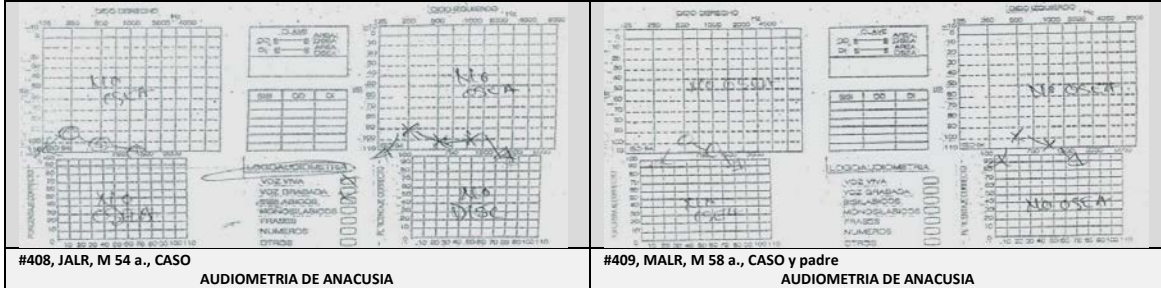


6.3.1.5.3. SIN PATRON CLINICO DE HERENCIA DEFINIDO (¿esporádicos? ¿recesivos?)

Mayoría (79/140: 0.56) y como en herencia recesiva, curva descendente y media de -84.79db \pm 6.653%, variación de 8% (vs.-93.75 \pm 17.328%, CV 18% en HAR): *disfunción auditiva profunda y anacusia*.

MUTACION c.79 G>A, p.V271
(transición en 79 de GJB2, 1ª región transmembranal –TM1– de Cx26): O.D.:126.67 \pm 5.774, CV:4%; O.I.:125.00 \pm 22.913, CV:18%

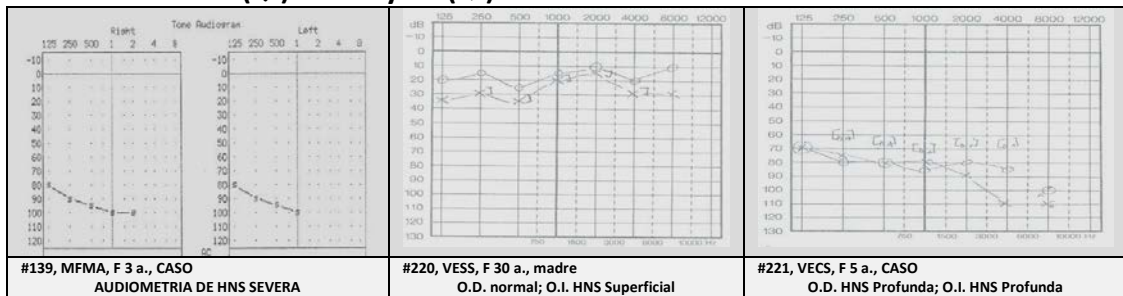
FAMILIAS Nos. 56 y 57



6.3.1.5.4. HIPOACUSIA CON MUTACIONES “ESPECIALES”

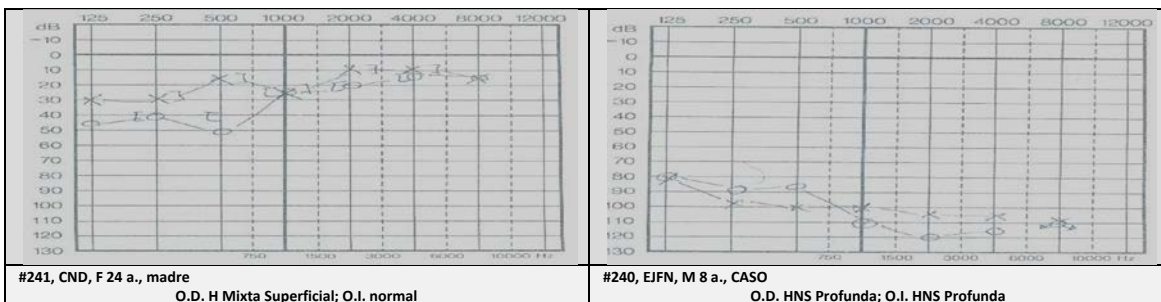
c.79 G>A, p.V271 + c.250 G>A, p.V84M
O.D.: 87.50 \pm 10.607, CV: 12%; O.I.: 97.50 \pm 3.536, CV: 4%

FAMILIAS Nos. 12 (↓) y 33 (→)

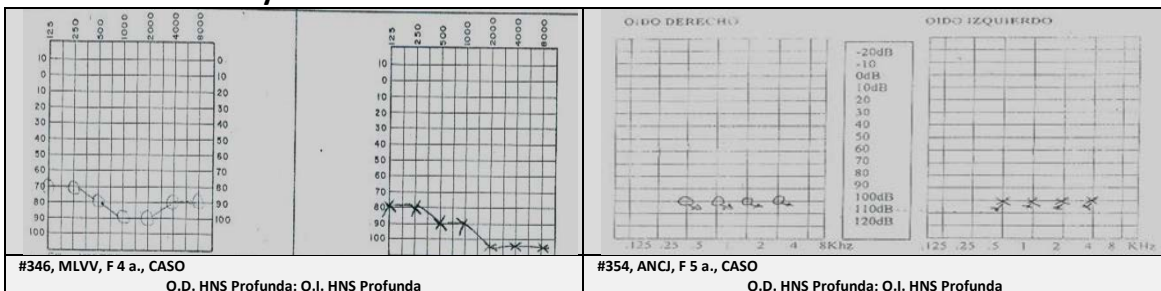


DIMUTACION c.91 T>A, p.F311 + c.250 G>A, p.V84M o ‘SAN CARLOS’
[transversión en posición 91, 1ª región transmembranal (TM1) + transición en posición 250, 2ª región transmembranal (TM2) de Cx26]:
O.D.: 105.00 \pm 13.229, CV: 13%; O.I.: 108.33 \pm 2.887, CV: 3%

FAMILIA No. 28



FAMILIAS Nos. 49 y 51



6.3.2. CONTROLES

6.3.2.1. PERFILES DEMOGRAFICOS DE LOS CONTROLES

Hubo N=118 participantes, n=72 varones (0.61) y n=46 (0.39) mujeres de los cuales n=83 (0.70) fueron músicos profesionales del Conservatorio de Las Rosas A.C. y de la Escuela Popular de Bellas Artes de la UMSNH (ambos de Licenciaturas y Posgrado en Música, instituciones receptoras de profesorado y alumnado proveniente de todo el país e incluso del extranjero) y n=35 no profesionales originarios de n=17 entidades federativas (Sonora, Chihuahua, Coahuila, Tamaulipas, Sinaloa, Zacatecas, Aguascalientes, Jalisco, Guanajuato, Colima, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Chiapas y Tabasco, edo. de México y Distrito Federal, con= 4 del extranjero) (Figura No. 6.3.5.) La edad de los controles fue de 4 a 76 años, con una media de 23.27±9.543, mediana de 18 y RSIC=7.5 años (Q₁: 16, Q₃: 31), y moda de 21 años. Así, la distribución no es gaussiana. Se detectaron más apellidos alopátricos que en los casos y sólo dos “familias” de músicos. Hubo n=9 docentes, n=68 alumnos de nivel propedéutico a posgrado, y n=27 exalumnos, exdocentes o colaboradores. Aunque hay diferencias entre músicos profesionales y no profesionales, docentes y alumnos (desde edad, estado civil, grado escolar, etc., etc.) estas diferencias son irrelevantes para el estudio por lo que solo se expone para ilustrar un cuadro panorámico general de los *músicos profesionales* (Cuadro No. 6.3.9.) A todos se les realizaron los mismos estudios que a los pacientes, pero sólo se genotipificaron n=15 por ser originarios de las entidades de interés y/o tener abuelos de esas entidades: Michoacán, n=5, Sonora n=3, Chihuahua n=1, Coahuila n=2, Tamaulipas n=3, DF n=1, ##1, 4, 7, 8, 13, 19, 36, 38, 43, 52, 63, 64, 70, 74, 75; ninguna mutación.

Figura No. 6.3.5.

ORIGENES GEOGRAFICOS ANCESTRALES de los CONTROLES



Cuadro No. 6.3.9.

PERFILES de los MUSICOS PROFESIONALES PARTICIPANTES como 'CONTROLES'

1 Tipo	2 Nivel de Estudio	3 Instrum./ Espec.	4 ¿Fams?	5 Parent	6 ¿Estudio?	7 Género musical	8 Sexo	9 Edad	9 Orden	10 Cohabita con
D: 8	P n= 5 B1: n= 17	Comp. n= 18 D. coral n= 5	SI: n=51	1º : n= 30 2º : n= 36	SI : n=51	17 Popular 10 Clásico	M= 54	15 - 57 años	U : 7	Padres n=29
A: 67	B2: n= 18 B3: n= 6	Canto n=11 Violín n= 2	NS: n= 1	3º : n= 13 >3º n= 1	NS : n= 1	8 Tradicional 8 Varios	F= 29	Mo:21 a.	Md: 15	Familia n=17
O: 8	L1: n= 9 L2: n= 6 L3: n= 7 L4: n= 6 PG: n= 6 ¿?: n= 3	Viola n= 1 Guitarra 15 Piano n= 11 Organo n= 1 Percusión 7 Clarinete 4 Flauta n= 1 Saxofón n= 1 Trompeta 1 ¿? n= 5	NO: n=31	Solo 1: 22 Papá : 6 Abuelo: 8 Tío : 4 Hno. : 2 Otro : 2 Dos : 12 Más 2: 6	NO: n=31	2 Bandas (sinf./ grup.) 2 Bolero 2 Sacro/Rel. 2 Jazz 1 Opera 1 Bel-canto 1 Concierto 1 Blues 1 Comercial		Md:18 a. Q ₁ : 16 Q ₂ : 18 Q ₃ : 31 RSIC:7.5 M:23.3a. S : 9.009 CV:38.7%	¿? : 2	Solo n=18
Σ: 83	Σ: N= 83	Σ: N= 83	Σ: N= 83	-	Σ: N= 83	-	Σ:N=83	-	Σ:N=83	Σ:N=83

DONDE: 1= Tipo de participante (D: docente; A: alumno; O: otro); 2= Nivel de estudios (P: curso propedéutico; B1 a B3:Primero a tercero años de bachillerato; L1 a L4: Primero a cuarto años de licenciatura; PG: Posgrado; ¿?: se ignora, no especificaron); 3=Instrumento o especialidad que tocan/ poseen(Comp.: composición; D. coral: Dirección de coros, etc.); 4=¿Convive con familiares?; 5=Parent. ("¿Tiene parientes que sean o hayan sido músicos?"); 6=¿Estudio? (Se refiere a que si sus familiares músicos tuvieron estudios formales de Música); 7=Género musical (que cultivan y prefieren); 8=Sexo (Género al que pertenecen); 9=Edad (en años cumplidos); 9=Orden (al nacimiento: U: Unigénitos; M: Mayores; Md: medianos; m: menores; ¿?: no especificaron); 10=Cohabita con (Padres, Familiares, No familiares o con nadie –vive solo–).

6.3.2.2. AUDIOMETRIAS DE MUSICOS CONTROLES

6.3.2.2.1. AUDIOMETRIAS Y AFECTACION UNI/ BILATERAL DE LA AUDICION

En n=61/63 oídos derechos (0.97) y en n=59/63 oídos izquierdos (0.94) [$z=0.60$, $p>0.05$, *n.s.*], el 78.6% de los participantes presentaron normalidad en la agudeza auditiva (0.91 en mujeres y 0.71 en varones) [$z=2.60$, $p<0.01$, *n.s.*]; el 16.6% presentaron hipoacusia superficial; el 2.4% hipoacusia media “a”; media “c” y profunda en 0.08% c/u todo en varones; anacusia en 0.08% en una mujer. Así, el 95.2% de los *controles* presentaron audiometría normal o hipoacusia superficial, menor agudeza en los varones y tendencia en el oído izquierdo a mayor susceptibilidad.

6.3.2.2.2. AUDIOMETRIAS SEGUN PREDOMINIO CEREBRO-MANUAL DOMINANTE

En las audiometrías bien definidas (N=63), considerando el predominio del hemisferio cerebral manifestado por el manual, hubo n=55/63 (0.87) *diestros*; n= 4/63 (0.06) *zurdos*; n= 3/63 (0.05) *ambidiestros* y en n= 1/63 (0.02) se ignora.

Se aprecia una tendencia a mayor pérdida de la agudeza auditiva en *diestros*, luego en *zurdos* y menos en *ambidiestros*. Mayor afectación en el oído izquierdo (O.I.), más notablemente en los *diestros* con mayor variación en los varones. Además de la media, los otros índices de tendencia central (Moda y Mediana) siguen en general también esa tendencia. Así, el “perfil” de las pérdidas auditivas considerando la sima a frecuencia de 6,000 Hertz (*cupeta* o ‘*curveta*’ del *trauma acústico*) se encuentra entre los $-15.9\pm 7.96\text{db}$ (C.V.50%) en O.D. de mujeres y los $-18.4\pm 16.03\text{db}$ (C.V.87%) en O.I. de los varones (Cuadro No. 6.3.10. y 6.3.10 bis).

Cuadro No. 6.3.10.

MEDIAS DE PERDIDAS AUDITIVAS según PREDOMINIO CEREBRO-MANUAL

GENERO	DIESTROS			ZURDOS*			AMBIDIESTROS**			SE IGNORA***			TOTALES		
	O.D.	O.I.	n	O.D.	O.I.	n	O.D.	O.I.	n	O.D.	O.I.	n	O.D.	O.I.	n
Mujer	16.2 ±8.05 C.V. 50%	17.6 ±11.02 C.V. 63%	22	0	0	0	10db	15db	1	0	0	0	15.9 ±7.96 C.V. 50%	17.5 ±10.77 C.V. 62%	23
Varón	19.7 ±11.32 C.V. 57%	19.2 ±17.37 C.V. 90%	33	10.0 ±4.082	16.3 ±7.500	4	7.5 ±3.535	12.5 ±3.535	2	0db	10db	1	17.7 ±11.07 C.V. 63%	18.4 ±16.03 C.V. 87%	40
TOTALES:	18.3 ±10.23 C.V. 56%	18.6 ±15.12 C.V. 81%	55	10.0 ±4.082 C.V. 41%	16.3 ±7.500 C.V. 46%	4	10.0 ±5.000 C.V. 50%	13.3 ±2.887 C.V. 22%	3	0db	10db	1	17.2 ±10.11 C.V. 59%	18.4 ±14.30 C.V. 78%	63
Mediana	-15	-15	-	-10.0	-15.0	-	-7.5	-12.5	-	-	-	-	-15	-15	-
Moda(s)	-15	-15	-	-10.0	-10.0	-	-	-15.0	-	-	-	-	-15	-15	-

*: CR012: M18, Guitarra; ruidos de la calle(-10 db A.O.); CR015: M18, Piano; ruidos ocasionales (-10 db A.O.); CR099: M26, Violín; - (-15 db O.D., -20 db O.I.); CR s/#: M 21-30, Trompeta; - (-5 db O.D., -25 db O.I.); **: CR063: F22, Percusiones; sin exposición a otros ruidos (-10 db O.D., -15 db O.I.); CR023: M16, Flauta transversal; - (-5 db O.D., -10 db O.I.); CR107: M04, Ningún instrumento aún (-15 db A.O.); ***: CR072: M20, Clarinete y piano (0 db O.D.; -10 db O.I.)

COMPARACION ENTRE VALORES MEDIOS DE PERDIDAS AUDITIVAS SEGÚN PREDOMINIO CEREBRO-MANUAL

COMPARATIVA	DIESTROS (D), n= 55	ZURDOS (Z), n= 4	AMBIDIESTROS (A), n= 3
O.D. vs. O.I.	$t_{53g.l.} = 0.00$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>	$t_{2g.l.} = 1.48$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>	$t_{1g.l.} = 0.93$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>
O.D.	Dvs.Z: $t_{57g.l.} = 1.60$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>	Zvs.A: $t_{5g.l.} = 0.00$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>	Dvs.A: $t_{56g.l.} = 1.39$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>
O.I.	Dvs.Z: $t_{57g.l.} = 0.30$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>	Zvs.A: $t_{5g.l.} = 0.65$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>	Dvs.A: $t_{56g.l.} = 0.61$, $p>0.05$, <i>n.s.</i>

Se detectan *tendencias* (probablemente porque las “n” son realmente pequeñas en zurdos y en ambidiestros) a que el O.I. es más vulnerable; que son semejantes entre sí los zurdos y los ambidiestros y muestran menores pérdidas auditivas que los diestros.

[Aunque las pérdidas auditivas variaron tanto en decibeles cuanto en afección por lado, están en un extremo los *diestros* (varones 0.61, mujeres 0.39), en el otro los *ambidiestros* (varones 0.67, mujeres 0.33) y en el medio los *zurdos* (varones 1.00); del total, los varones fueron mayoría (0.645 vs. 0.355 de mujeres)].

6.3.2.2.3. AUDIOMETRIAS SEGÚN LA EDAD DEL PARTICIPANTE MUSICO CONTROL

Para ponderar el factor *edad* en los controles y afectados por hipoacusia (aunque en los pacientes es irrelevante, excepto para las formas dominantes), se analizó por décadas etarias y la sola distribución de afectación ilustra la *historia natural* (Cuadro No. 6.3.11.)

Cuadro No. 6.3.11.

DISTRIBUCION DE LA PERDIDA DE LA AGUDEZA AUDITIVA según EDAD (4 a 76 años)

PERDIDA AUDITIVA	EDAD DE 4 a 10 años, n= 4; -8.875±5.617, C.V. 63%									EDAD DE 11 a 20 años, n=30; -16.08±13.501, 84%								
	MUJERES			VARONES			AMBOS GENEROS			MUJERES			VARONES			AMBOS GENEROS		
	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	1	1	1	1	2
- 05db	-	-	-	2	1	3	2	1	3	1	1	2	3	1	4	4	2	6
- 10db	-	-	-	0	1	1	0	1	1	3	3	6	6	6	12	9	9	18
- 15db	-	-	-	1	2	3	1	2	3	3	3	6	5	7	12	8	10	18
- 20db	-	-	-	1	0	1	1	0	1	2	1	3	1	2	3	3	3	6
- 25db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2	2	0	2
- 30db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4	6	-	-	-	2	4	6
- 35db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0	1
- 40db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 45db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 50db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 55db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-100db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	1	0	1	1
TOTALES	-	-	-	4	4	8	4	4	8	12	12	24	18	18	36	30	30	60

PERDIDA AUDITIVA	EDAD DE 21 a 30 años, n=17; -16.03±8.328, C.V. 52%									EDAD DE 31 a 40 años, n= 3; -24.17±13.934, 58%								
	MUJERES			VARONES			AMBOS ENEROS			MUJERES			VARONES			AMBOS GENEROS		
	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 05db	1	3	4	1	2	3	2	5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 10db	1	0	1	0	2	2	1	2	3	0	1	1	-	-	-	0	1	1
- 15db	1	3	4	5	3	8	6	6	12	1	0	1	-	-	-	1	0	1
- 20db	3	0	3	2	1	3	5	1	6	-	-	-	1	0	1	1	0	1
- 25db	-	-	-	1	0	1	1	0	1	-	-	-	2	0	2	2	0	2
- 30db	1	1	2	1	1	2	2	2	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 35db	-	-	-	1	0	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 40db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 45db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 50db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0	1
- 55db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-100db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTALES	7	7	14	11	9	20	18	16	34	1	1	2	4	0	4	5	1	6

PERDIDA AUDITIVA	EDAD DE 41 a 50 años, n= 6; -23.75±14.162, C.V.60%									EDAD DE 51 a 76 años, n= 3; -32.5±19.170, 59%								
	MUJERES			VARONES			AMBOS GENEROS			MUJERES			VARONES			AMBOS GENEROS		
	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:	O.D.	O.I.	ΣΣ:
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 05db	-	-	-	1	1	2	1	1	2	-	-	-	1	0	1	1	0	1
- 10db	0	1	1	-	-	-	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 15db	1	0	1	-	-	-	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 20db	1	0	1	1	0	1	2	0	2	-	-	-	0	1	1	0	1	1
- 25db	-	-	-	0	2	2	0	2	2	-	-	-	1	0	1	1	0	1
- 30db	-	-	-	1	0	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 35db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 40db	-	-	-	1	0	1	1	0	1	-	-	-	0	1	1	0	1	1
- 45db	0	1	1	0	1	1	0	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- 50db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1	-	-	-	1	0	1
- 55db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	1	-	-	-	0	1	1
-100db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTALES	2	2	4	4	4	8	6	6	12	1	1	2	2	2	4	3	3	6

Ninguno de este tipo de *controles* tiene familiares afectados por sordera a excepción de dos (en 2º grado) pero hubo uno que resultó con prácticamente anacusia izquierda (¡y dijo no saberlo!... ¿?). Por no tener familiares con hipoacusia y pese a que la ‘n’ podría ser pequeña para sacar conclusiones más generalizables, tomando en cuenta la calidad de los controles (músicos de Conservatorio), puede afirmarse que hay *tendencia* a que el oído izquierdo sea más vulnerable y más variable que el derecho, el que suele afectarse más en las mujeres aunque también con gran variabilidad; y que en conjunto son ‘normo-oyentes’ (pérdida de -20.30db ± 8.233, C.V.: 41%). Respecto a la edad, la pérdida por década es de ≈8db con fases *estacionarias* de los 11 los 30 años y la otra de los 31 a los 50 años: la pérdida entre los 4 y los 74 años es de ≈24db (de buen normo-oyente pasa a deficiente auditivo superficial a medio) (Cuadro No. 6.3.12)

Cuadro No. 6.3.12.

GRADIENTE DE LA PERDIDA AUDITIVA SEGÚN LADO, EDAD Y GENERO

P.A.	MUJERES			VARONES			AMBOS GENEROS		
	O.D.	O.I.	Σ:	O.D.	O.I.	Σ:	O.D.	O.I.	Σ:
4 – 10 AÑOS	-	-	-	-11.25 ±4.787 CV: 43%	-11.25 ±4.787 CV: 43%	-8.875 ±5.617 CV: 63%	-11.25 ±4.787 CV: 43%	-11.25 ±4.787 CV: 43%	-8.875 ±5.617 CV: 63%
11 – 20 AÑOS	-15.00 ±9.045 CV: 60%	-18.33 ±9.374 CV: 51%	-16.67 ±9.168 CV: 55%	-15.26 ±9.048 CV: 59%	-12.89 ±7.695 CV: 60%	-13.89 ±7.475 CV: 54%	-14.50 ±8.237 CV: 57%	-15.00 ±8.341 CV: 54%	-16.50 ±8.552 CV: 52%
21 – 30 AÑOS	-17.14 ±8.092 CV: 47%	-12.86 ±9.063 CV: 70%	-15.00 ±8.549 CV: 57%	-13.89 ±7.817 CV: 56%	-13.89 ±7.817 CV: 56%	-16.75 ±8.315 CV: 50%	-18.33 ±8.044 CV: 44%	-13.44 ±8.107 CV: 60%	-16.03 ±8.328 CV: 52%
31 – 40 AÑOS	-15	-10	-12.50 ±3.535 CV: 28%	-30.00 ±13.540 CV: 45%	-	-30.00 ±13.540 CV: 45%	-27.00 ±13.509 CV: 50%	-10	-24.17 ±13.934 CV: 58%
41 – 50 AÑOS	-17.50 ±3.535 CV: 20%	-27.50 ±24.749 CV: 90%	-22.50 ±15.546 CV: 69%	-23.75 ±14.930 CV: 63%	-25.00 ±16.330 CV: 65%	-24.38 ±14.501 CV: 59%	-21.67 ±12.111 CV: 56%	-25.83 ±16.857 CV: 65%	-23.75 ±14.162 CV: 60%
51 – 76 AÑOS	-50	-55	-52.50 ±3.535 CV: 7%	-15.00 ±14.142 CV: 94%	30.00 ±14.142 CV: 47%	-22.50 ±14.434 CV: 64%	-26.67 ±22.546 CV: 85%	-38.30 ±17.559 CV: 46%	-32.50 ±19.170 CV: 59%
4 – 76 AÑOS	-22.93 ±15.179 CV: 66%	-24.74 ±18.185 CV: 74%	-23.83 ±16.442 CV: 69%	-18.19 ±7.153 CV: 39%	-18.61 ±8.363 CV: 45%	-19.40 ±7.680 CV: 40%	19.90 ±6.416 CV: 32%	-18.97 ±11.019 CV: 58%	-20.30 ±8.233 CV: 41%

NOTA.- Se descartó un hipoacúsico profundo/ anacúsico varón del lado izquierdo (-100db) para calcular valores de este rango de edad.

6.3.2.2.4. AUDIOMETRIAS y EL TRAZO DE ‘TRAUMA ACUSTICO’

El ‘TRAUMA ACUSTICO’ es toda lesión producida en el oído interno ocasionada por la exposición al “ruido”, si bien el sonido (“*toda vibración simple a compleja cuya intensidad rebasa el umbral sin llegar a producir dolor y proporciona una sensación agradable o en todo caso tolerable para cualquier oído habituado*”) también puede provocarla. Una orquesta sinfónica produce un tipo de “ruido” doméstico interior de 110 decibeles y el grado de lesión depende de las características propias y del sujeto expuesto; sus variables dañinas son *frecuencia, intensidad y duración*. Por parte del sujeto expuesto, lo que lo vuelve vulnerable es la *diátesis o susceptibilidad individual, la edad* (controversial), el *género* (dudosamente), *trastornos del oído medio* (también controversial), *drogas y sustancias químicas* (quininas, salicilatos, aminoglucósidos sobre todo si hay mutación mitocondrial *mt.1555A>G*), *trauma acústico previo* y otros factores como alteraciones vasculares, metabólico-bioquímicas cocleares, avitaminosis A, depleción de algunos minerales, etc. (Ref. No. 130, Cap. 24).

Por la audiometría no es posible discernir si la hipoacusia es producto de una exposición a un ruido intenso, explosivo, único o si se ha desarrollado durante años de exposición a un ruido de moderada intensidad. Sólo en casos de pérdida unilateral, se puede excluir al ruido permanente como causa de la lesión. El trazo, que es la caída entre las frecuencias de 4,000 a 8,000 hertz, se encontró en n=38 participantes *controles* (0.60) a diversos grados uni (11/38: 0.29) o bilateralmente (27/38: 0.71), y esperable (tratándose de músicos); solo hubo un caso de hipoacusia profunda izquierda (Cuadros Nos. 6.3.13. y 6.3.14.; Gráfica No. 6.3.6.)

Cuadro No. 6.3.13.

AGUDEZA AUDITIVA EN LOS CONTROLES CON Y SIN TRAUMA ACUSTICO

AGUDEZA AUDITIVA	A 6,000 hertz PERDIDAS DE	CON TRAUMA ACUSTICO UNILATERAL		CON TRAUMA ACUSTICO BILATERAL		CON DAÑO (NO TRAUMA ACUSTICO)		SIN DAÑO (NI TRAUMA ACUSTICO)		TOTALES	
		O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.	O.D.	O.I.
NORMAL	0 a -20 db	2	3	11	11	-	-	8	7	21	21
Hipoacusia SUPERFICIAL	-21 a -40db	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
MEDIA "a"	-41 a -50db	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
MEDIA "b"	-51 a -60db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MEDIA "c"	-61 a -70db	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
PROFUNDA	-71 a -90db	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
ANACUSIA	≥ -91 db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MUJERES:		2	3	11	11	2	2	8	7	2	23
		n= 5 (0.22)		n=11 (0.48)		n= 2 (0.09)		n= 5 (0.22)		n=23 (0.37)	
NORMAL	0 a -20 db	1	2	10	13	2	1	14	14	27	30
Hipoacusia SUPERFICIAL	-21 a -40db	1	1	6	2	5	5	-	-	12	8
MEDIA "a"	-41 a -50db	1	-	-	-	-	1	-	-	1	1
MEDIA "b"	-51 a -60db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MEDIA "c"	-61 a -70db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PROFUNDA	-71 a -90db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ANACUSIA	≥ -91 db	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
VARONES:		3	3	16	16	7	7	14	14	14	40
		n= 3 (0.08)		n=16 (0.40)		n= 7 (0.18)		n=14 (0.35)		n=40 (0.63)	
NORMAL	0 a -20 db	3	5	21	24	2	1	22	21	48	51
Hipoacusia SUPERFICIAL	-21 a -40db	1	1	6	2	6	5	-	-	13	8
MEDIA "a"	-41 a -50db	1	-	-	-	-	2	-	-	1	2
MEDIA "b"	-51 a -60db	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MEDIA "c"	-61 a -70db	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
PROFUNDA	-71 a -90db	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
ANACUSIA	≥ -91 db	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
TOTALES:		5	6	27	27	9	9	22	21	9	63
		n= 8 (0.13)		n=27 (0.43)		n= 9 (0.14)		n=19 (0.30)		N=63 (1.00)	

Cuadro No. 6.3.14.

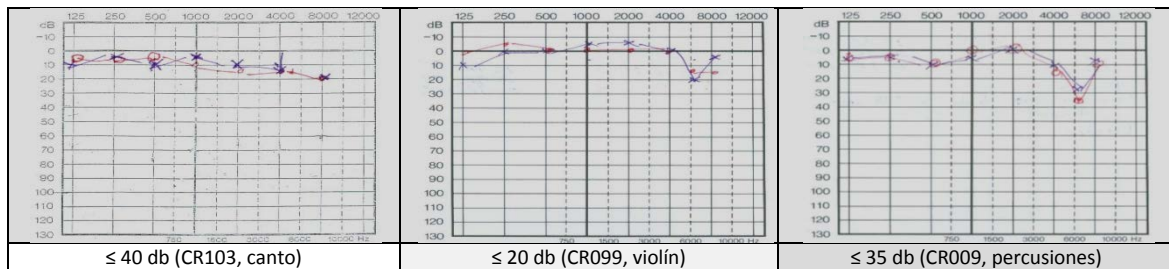
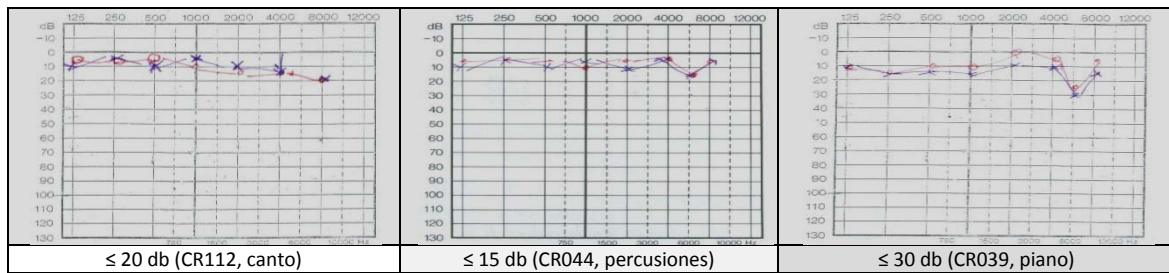
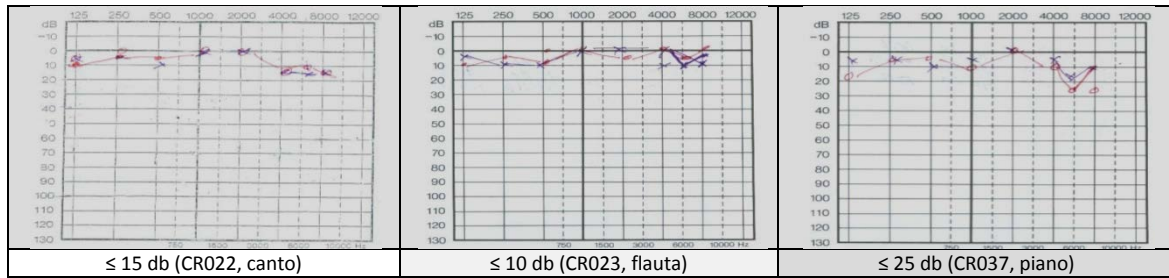
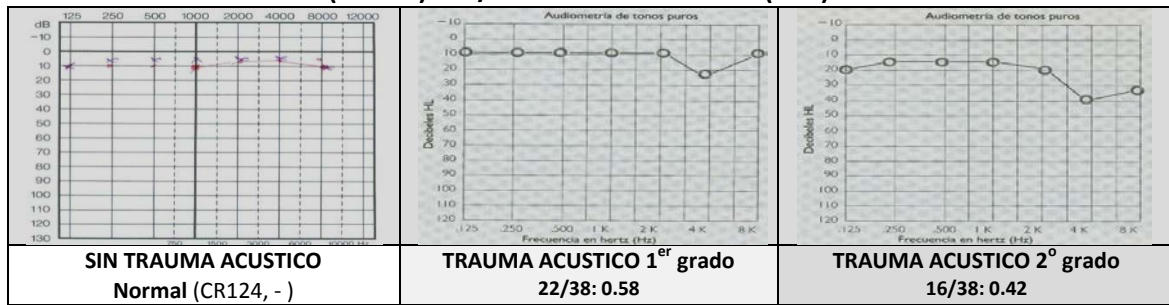
PERDIDAS AUDITIVAS SEGÚN TRAZO AUDIOMETRICO (T.A.M.) y 'Trauma Acústico' (T.A.)

T.A.M.	S/T.A.	Prop.	# Estudio	T.A.	Prop.	# Estudio	Σ	Prop.
≤ 10 db	2	0.2857	40, 104	5	0.7143	6, 12, 23, 29, 72	7	(0.111)
≤ 15 db	7	0.3889	15, 22, 42, 63, 105, 109, 113	11	0.6111	3, 13, 14, 17, 36, 43, 44, 49, 51, 55, 65	18	(0.286)
≤ 20 db	7	0.5385	69, 74, 91, 106, 107, 108, 112	6	0.4615	18, 31, 46, 62, 94, 99	13	(0.206)
≤ 25 db	1	0.1250	4	7	0.8750	1, 26, 37, 64, 70, 95, s/#	8	(0.127)
≤ 30 db	1	0.1250	97	7	0.8750	16, 28, 33, 35, 39, 66, 68	8	(0.127)
≤ 35 db	0	0.0000	-	3	1.0000	2, 9, 19*	3	(0.048)
≤ 40 db	2	1.0000	88, 103	0	0.0000	-	2	(0.032)
≤ 45 db	1	1.0000	111	0	0.0000	-	1	(0.016)
≤ 50 db	2	1.0000	87, 89	0	0.0000	-	2	(0.032)
≤ 75 db	1	1.0000	110	0	0.0000	-	1	(0.016)
	24		(0.381)	39		(0.619)	63	(1.001)

*: El O.I. con pérdida de 100 db. T.A.: Trauma acústico; T.A.M.: Trazo Audio-Métrico.

Gráficas Nos. 6.3.6.

TRAZO AUDIOMETRICO (T.A.M.) con/ sin 'Trauma Acústico' (T.A.) en CONTROLES MUSICOS



NOTA.- Las audiometrías con pérdida ≥45 db no presentan Trauma Acústico (son las *anormales*); se ponen sólo para ilustrar. En rojo, oído Derecho; azul, oído Izquierdo.

[Las audiometrías de los pacientes con patrón clínico de herencia autosómico dominante, fueron realizadas por la Dra. Elizabeth Gutiérrez Contreras, Audióloga del Centro de Rehabilitación Integral "Lic. Elsa H. de De Las Fuentes" DIF-Torreón de la ciudad de Torreón Coahuila; Algunas de los pacientes con patrón recesivo o esporádico, por la misma Dra. Gutiérrez, por la Dra. Ana Isabel Ron Martínez, Audióloga del 'Hospital de Alta Especialidad' de las SSA en Durango, o por la Dra. Guadalupe Montes Dorantes, y otros Audiólogos de los estados de Michoacán, Durango, Sonora, Coahuila, Tamaulipas y del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' de la SSA en colaboración y por cortesía de sus HH Autoridades. Las audiometrías de los controles, fueron realizadas por la Dra. Ruth De Santillana Verdín, 'Hospital de la Mujer' SSA en Morelia Michoacán. Reinterpretadas concordantemente por el Dr. Pedro Berruecos Villalobos+del Hospital General de México (fallecido en noviembre 2014).

6.3.2.2.5. AUDIOMETRIAS SEGÚN INSTRUMENTO MUSICAL UTILIZADO

Dada la actividad principal de los participantes *controles* (músicos), y para mayor contraste con los pacientes, sus audiometrías se analizaron por tipo de instrumento musical que dominan (percusión, metales, maderas y cuerdas) o actividad primordial, y como controles de ellos mismos, quienes no tocan instrumento alguno pero que están en el mismo medio ambiente (p.e. administrativos, intendencia, etc.) (Cuadros Nos. 6.3.15. a 6.3.17.)

Cuadro No. 6.3.15.

MEDIA DE DISMINUCION EN LA CAPACIDAD AUDITIVA según INSTRUMENTO

INSTRUMENTO/ ACTIVIDAD	n	Oído Derecho	C.V.	Orden	Oído Izquierdo	C.V.	Orden
COMPOSICION	n= 9	14.44 ± 7.265	50%	7°	13.89 ± 6.509	47%	9°
DIREC. CORAL	n= 8	18.75 ± 4.787	26%	4°	17.50 ± 10.408	59%	5°
CANTO	n= 8	14.29 ± 12.051	84%	8°	14.29 ± 7.868	55%	8°
PIANO	n= 8	18.00 ± 10.328	57%	5°	17.00 ± 11.595	68%	6°
ORGANO	n= 2	12.50 ± 10.607	85%	9°	22.50 ± 3.536	16%	2°
GUIARRA	n= 5	23.33 ± 14.142	61%	2°	20.56 ± 13.794	67%	3°
VIOLIN	n= 2	25.00 ± 14.142	57%	1°	60.00 ± 56.569	94%	1°
PERCUSIONES	n= 5	19.00 ± 12.942	68%	3°	20.00 ± 6.124	31%	4°
CLARINETE	n= 3	16.67 ± 12.583	75%	6°	11.67 ± 2.887	25%	10°
FLAUTA, SAXOFON, TROMPETA	n= 3	8.33 ± 5.774	69%	10°	15.00 ± 8.660	58%	7°
TODOS/ TODAS	N= 53	17.41 ± 10.494	60%	6° a 5°	18.43 ± 14.628	79%	5° a 4°
NINGUNO	n= 3	21.11 ± 21.619	102%	(3°)	23.33 ± 25.860	111%	(2°)

Cuadro No. 6.3.16.

MEDIA DE DISMINUCION EN LA CAPACIDAD AUDITIVA según TIPO DE INSTRUMENTO

TIPO DE INSTRUMENTO/ACTIV.	n	Oído Derecho	C.V.	Orden	Oído Izquierdo	C.V.	Orden
COMPOSICION	n= 9	14.44 ± 7.265	50%	5°	13.89 ± 6.509	47%	7°
VOZ HUMANA	n= 12	16.25 ± 9.564	59%	4°	14.58 ± 8.649	59%	6°
CUERDAS	n= 11	23.64 ± 12.060	51%	1°	27.73 ± 26.959	97%	1°
PERCUSIONES	n= 5	19.00 ± 12.942	68%	2°	20.00 ± 6.124	31%	3°
ALIENTO	n= 4	13.75 ± 11.815	86%	6°	11.25 ± 2.500	22%	8°
METALES	n= 2	10.00 ± 7.071	71%	8°	17.50 ± 10.607	61%	4°
PIANO	n= 8	18.00 ± 10.328	57%	3°	17.00 ± 11.595	68%	5°
ORGANO	n= 2	12.50 ± 10.607	85%	7°	22.50 ± 3.536	16%	2°
TODOS LOS INSTRUMENTOS	N= 53	17.41 ± 10.494	60%	3° a 4°	18.43 ± 14.628	79%	3° a 4°
NINGUN INSTRUMENTO	n= 10	21.11 ± 21.619	102%	(2°)	23.33 ± 25.860	111%	(2°)
C/ S INSTRUMENTOS	N= 63	17.94 ± 12.496	70%	5°	18.90 ± 16.649	88%	5°

Cuadro No. 6.3.17.

PRESENCIA DEL Trauma Acústico (T.A.) en los participantes CONTROLES MUSICOS

INSTRUMENTO	S/T.A.	Prop.	# Estudio	T.A.	Prop.	# Estudio	Σ	Prop.	z'
COMPOSICION	2	0.22	004, 015	7	0.78	003, 014, 018, 037, 043, 046, 051	9	(0.173)	1.47
DIREC. CORAL	3	0.38	042, 069, 091	5	0.62	001, 017, 026, 068, 094	8	(0.154)	0.66
CANTO	4	0.50	022, 040, 108, 112	4	0.50	006, 036, 065, 095	8	(0.154)	0.00
PERCUSIONES	1	0.20	063	4	0.80	009, 028, 031, 049	5	(0.096)	1.15
PIANO	0	0.00	-	8	1.00	013, 016, 029, 033, 035, 039, 066, 070	8	(0.154)	-
ORGANO	0	0.00	-	1	1.00	064	1	(0.019)	-
SAXOFON	1	1.00	074	0	0.00	-	1	(0.019)	-
TROMPETA	0	0.00	-	1	1.00	s/ #	1	(0.019)	-
CLARINETE	1	0.33	044, 072	2	0.67	044, 072	3	(0.058)	0.56
FLAUTA	0	0.00	-	1	1.00	023	1	(0.019)	-
GUIARRA	0	0.00	-	5	1.00	002, 012, 055, 062, 089	5	(0.096)	-
VIOLIN	0	0.00	-	2	1.00	019, 099	2	(0.038)	-
ALGUNO	12	0.23	Estudios anotados	40	0.77	Estudios anotados	52	(0.999)	3.44**
NINGUNO	48	1.00	Resto de estudios	0	0.00	-	48		-
TODOS	60	0.60		40	0.40		100		2.02**

*: Comparativa entre proporciones de músicos *controles* sin trauma acústico y con él;

** : p < 0.05

Por los datos previos (y de los Cuadros Nos. 6.3.15. y 6.3.16.), se aprecia que el *oído izquierdo* se afecta más. Al observar por *instrumento*, esto es cierto solamente para el órgano, violín, percusiones y metales; y para quienes no tocan instrumento alguno (público en general, normo-oyente). Por *tipo* de instrumento, sólo se agregan las cuerdas (por el violín).

En instrumentos de cuerda, percusiones y el piano, el oído derecho tuvo mayor pérdida de la esperada; para el oído izquierdo cuerdas, percusiones y órgano. Así, cuerdas y percusiones afectan a ambos oídos; el piano al derecho y el órgano al izquierdo... Dada la frecuencia del '*trauma acústico*' se consideró a éste y al instrumento utilizado: solo el saxofonista (n=1) no lo tuvo, el resto sí. Con total presencia piano, órgano, guitarra, violín, trompeta y flauta; más dos tercios, composición y percusiones; entre la mitad y dos tercios clarinete, dirección coral y canto (Cuadro No. 6.3.17.)

Se compararon proporciones con y sin *trauma acústico* de los instrumentos de PERCUSION, PIANO, METALES como trompeta y saxofón, ALIENTO como clarinete y flauta y CUERDAS como guitarra y violín:

VOZ HUMANA (CANTO), indistinto c/s T.A. (ambientes diferentes).

PERCUSIONES s/ T.A. (n= 1, 0.20) vs. ALIENTOS s/ T.A. (n= 1, 0.25): $z = 0.08, p > 0.05, n.s.$

PERCUSIONES c/ T.A. (n= 4, 0.80) vs. ALIENTOS c/ T.A. (n= 3, 0.75): $z = 0.16, p > 0.05, n.s.$

PIANO (Frecuencias de hasta 10,000Hz), ORGANO, CUERDAS (Violín, hasta 8,000Hz), FLAUTA (hasta 4,000Hz) y TROMPETA (hasta 9,000Hz), aparecen como propiciatorios de trauma acústico...

6.3.2.3. PREVENCIÓN DE LA PERDIDA AUDITIVA en *CONTROLES*

La audición se encontró 'normal' en la mayoría de los controles (músicos o no músicos). Dado que el trazo del 'Trauma Acústico' (TA) se encontró en diversos grados en poco más de la mitad (0.56) de los *músicos*, se analizó la pérdida auditiva en la sima de la curveta típica del TA (6,000 Hertz) por tipo de instrumento: hubo n= 8 categorías (instrumentos de cuerda, percusión y aliento; órgano, piano, composición, canto y dirección coral) y se consideró el empleo o no de audífonos protectores. En relación al *uso de audífonos*, los coeficientes de variación fueron mayores entre los no músicos (y que no usan audífonos) pero sin diferencias significativas con los músicos ($x: 22.22 \pm 23.151$ vs. $x: 17.98 \pm 13.364, t = 0.78$ a $61g.l., p > 0.05 n.s.$) Tampoco hubo diferencias entre los músicos que no usan audífonos (MNA) aun cuando hubo mayor variación en relación a los que sí los usan (MA) ($MNA, x: 20.56 \pm 14.934$ vs. $MA, x: 14.35 \pm 7.573, t = 1.82$ a $52g.l., p > 0.05 n.s.$).

Para ponderar si el uso de protectores (audífonos) era de utilidad para la prevención del TA, se hizo una prueba de asociación entre variables:

		TRAUMA ACUSTICO		
		SI	NO	
USO DE AUDIFONOS	SI	18	5	23
	NO	21	19	40
		39	24	63

La diferencia fue significativa ($\chi^2 = 4.11, p < 0.05$); especialmente la Fracción Etiológica (FE) en los otros estadígrafos (RR=1.49, RA=0.25 y FE=0.82) [el riesgo relativo o RR no es clínicamente relevante; el riesgo atribuible o RA para que *no* se presente el trauma acústico

por el uso de audífonos también es bajo, pero la fracción etiológica o FE que se refiere a la contribución que el factor de interés o uso de audífonos tiene sobre el efecto o trauma acústico en el grupo de músicos expuestos, sí es importante: Así, **es recomendable el uso de los audífonos para prevenir el TA que se observa en músicos**].

Lo observado al análisis por *género* o por *edad* en relación a mayor pérdida en el oído izquierdo, también se analizó excepto en el subgrupo de músicos que utilizan audífonos. Aun cuando no hay diferencias estadísticas significativas entre oídos derecho e izquierdo, sí se muestra la tendencia a desfavor del oído izquierdo y mayor coeficiente de variación en éste.

Al considerar cada uno de los n=9 *instrumentos* registrados (guitarra, violín, flauta, clarinete, saxofón, trompeta, órgano, piano, percusiones) y la *disciplina* practicada (composición musical, coral y dirección coral), la mayor variación la tuvieron los instrumentos de **cuerda**, y la menor la **dirección coral** (Cuadro No. 6.3.18.)

Cuadro No. 6.3.18.

CONTROLES CON ESTUDIO AUDIOMETRICO Y EMPLEO DE PROTECTORES

n	Instrum./Espec.	¿AUDIFONOS?	↓ O.D.	↓ O.I.	↓ AMBOS
1	Flauta	SI	5	10	X: 7.50± 3.536
1	Saxofón	SI	15	10	X:12.50± 3.536
3	Clarinete	SI	X:16.67±12.583	X:11.67± 2.887	X:14.17± 8.612
6	Piano	SI	X:16.67±12.111	X:12.50± 9.354	X:14.58±10.544
3	Guitarra	SI	X:13.33± 2.887	X:15.00± 5.000	X:14.17± 3.764
3	Instrumentos de Percusión	SI	X:16.67±12.583	X:18.33± 2.887	X:17.50± 8.216
2	Canto	SI	X:12.50± 3.536	X: 7.50±10.607	X:10.00± 7.071
4	Composición	SI	X:17.50± 6.455	X:15.00± 0.000	X:16.25± 4.432
23	SOLO MUSICOS CON AUDIFONOS	SI	X:15.43± 8.779 C.V.: 57%	X:13.26± 6.144 C.V.: 46%	X:14.35± 7.573 C.V.: 53%
1	Trompeta	NO	5	25	X:15.00±14.142
2	Organo	NO	X:12.50±10.607	X:22.50± 3.536	X:17.50± 8.660
4	Piano	NO	X:12.00± 7.583	X:23.75±12.500	X:21.88± 9.978
6	Guitarra	NO	X:28.33±12.517	X:23.33±16.330	X:25.83±14.115
2	Violín*	NO	X:25.00±14.142	X:60.00±56.569	X:42.50±39.264
2	Percusión	NO	X:22.50±17.678	X:22.50±10.607	X:22.50±11.902
5	Canto	NO	X:15.00±14.577	X:17.00± 5.701	X:16.00±10.489
5	Composición	NO	X:12.00± 7.583	X:13.00± 9.083	X:12.50± 7.906
4	Dirección Coral	NO	X:18.75± 4.787	X:17.50±10.408	X:18.13± 7.530
31	SOLO MUSICOS SIN AUDIFONOS	NO	X:18.87±11.526 C.V.: 61%	X:22.26±17.741 C.V.: 80%	X:20.56±14.934 C.V.: 73%
9	NINGUN INSTRUMENTO	NO	X:21.11±21.619	X:23.33±25.860	X:22.22±23.151
40	TODOS SIN AUDIFONOS	NO	X:19.38±14.105 C.V.: 73%	X:22.50±19.480 C.V.: 87%	X:20.94±16.972 C.V.: 81%
9	GUIARRA	TODOS	X:23.33±14.142	X:20.56±13.794	X:21.94±12.850
11	INSTRUMENTOS DE CUERDA¹	TODOS	X:23.64±12.060 C.V.: 51%	X:27.73±26.960 C.V.: 108%	X:25.68±20.488 C.V.: 80%
5	INSTRUMENTOS DE PERCUSION²	TODOS	X:19.00±12.942 C.V.: 68%	X:20.00± 6.124 C.V.: 31%	X:19.50± 9.560 C.V.: 49%
4	DIRECCIÓN CORAL	TODOS	X:18.75± 4.787 C.V.: 26%	X:17.50±10.408 C.V.: 59%	X:18.13± 7.530 C.V.: 42%
10	PIANO	TODOS	X:18.00±10.328 C.V.: 57%	X:17.00±11.595 C.V.: 68%	X:17.50±10.699 C.V.: 61%
2	ORGANO	TODOS	X:12.50±10.607 C.V.: 85%	X:22.50± 3.536 C.V.: 16%	X:17.50± 8.660 C.V.: 49%
7	CANTO	TODOS	X:14.29±12.051 C.V.: 84%	X:14.29± 7.868 C.V.: 55%	X:14.29± 9.778 C.V.: 68%
9	COMPOSICION	TODOS	X:14.44± 7.265 C.V.: 50%	X:13.89± 6.509 C.V.: 47%	X:14.17± 6.697 C.V.: 47%
6	INSTRUMENTOS DE ALIENTO³	TODOS	X:12.50± 9.874 C.V.: 79%	X:13.33± 6.055 C.V.: 45%	X:12.92± 7.821 C.V.: 61%
23	SOLO MUSICOS CON AUDIFONOS	SI	X:15.43± 8.779 C.V.: 57%	X:13.26± 6.144 C.V.: 46%	X:14.35± 7.573 C.V.: 53%
31	SOLO MUSICOS SIN AUDIFONOS	NO	X:18.87±11.526 C.V.: 61%	X:22.26±17.741 C.V.: 80%	X:20.56±14.934 C.V.: 73%
54	TODOS LOS	MUSICOS	X:17.41±10.494 C.V.: 60%	X:18.43±14.628 C.V.: 79%	X:17.98±13.364 C.V.: 74%
9	TODOS LOS	NO MUSICOS	X:21.11±21.619 C.V.: 102%	X:23.33±25.860 C.V.: 111%	X:22.22±23.151 C.V.: 104%
63	TODOS LOS	CONTROLES	X:17.94±12.496 C.V.: 70%	X:19.13±16.499 C.V.: 86%	X:18.87±13.190 C.V.: 70%

*: Descartando al violinista dañado (CR019), n=1 con O.D. -15db, O.I. -20db, A.O., -17.50±3.536; ¹: Incluye al violín y la guitarra; ²: No incluye al piano; ³: Incluye a la flauta, al saxofón, al clarinete y a la trompeta;

6.3.2.4. GENOTIPOS Y AUDIOMETRIAS EN *CONTROLES* HOMOCIGOTOS

Aún pendiente completar las genotipificaciones en *GJB2* y *GJB6* de los *controles* (en los de Sonora, Coahuila, Tamaulipas y algunos de Michoacán y DF no hay indicios de mutaciones). En lo realizado y analizado, la *agudeza auditiva* es realmente notable en algunos *controles* con promedio igual en ambos oídos (aunque con mayor variación en el O.I. y mejor que todos), en quienes pese al ruido y no uso de audífonos, la mengua en decibeles es mínima a inexistente.

De n=14 *especiales* por sus características, solo n=5 son *homocigotos* en los tres sistemas de marcadores genéticos (ABO, Rh-Hr y Duffy) y hay diestros, zurdos y ambidiestros; empero, no hubo diferencias significativas con los pares seleccionados ($t_{pareada} = 1.46$ y 1.63 para O.D. y O. I. vs. $t_{CRIT, 36gl} = 2.31$ y $t_{pareada} = 1.37$ y 1.18 para O.D. y O.I.; $t_{CRIT, 36gl} = 2.03$) (Cuadro No. 6.3.19. y Gráfica No. 6.3.5.)

Cuadro No. 6.3.19.

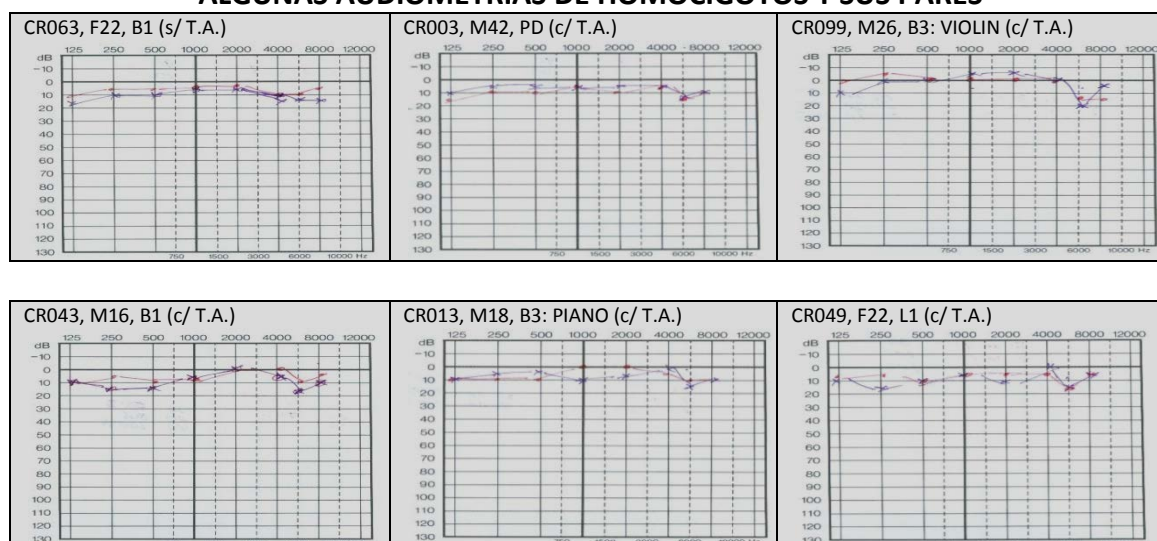
COMPARATIVA DE PARTICIPANTES HOMOCIGOTOS y PARES, EN AUDIOMETRIAS

Reg.	Nivel Est.	Instrumento	↓ O.D.	↓ O.I.	X ↓ O.D.*	X ↓ O.I.*
CR063	B1	Percusión	10	15	X:19.00±12.942	X:20.00± 6.124
CR040	B2	Canto	10	0	X:14.29±12.051	X:14.29± 7.868
CR113	P	Ninguno	5	5	X:21.11±21.619	X:23.33±25.860
CR003	Posgrado	Composición	5	5	X:14.44± 7.265	X:13.89± 6.509
CR099	B3	Violín	15	20	X:25.00±14.142	X:60.00±56.569
HOMOCIGOTOS			X: 9.00± 4.183; CV: 46%	X: 9.00± 8.216; CV: 91%	X:17.73±14.036; CV: 79%	X:20.00±20.540; CV:103%
CR043	B1	Composición	10	15	X:14.44± 7.265	X:13.89± 6.509
CR108	K	Ninguno	20	15	X:21.11±21.619	X:23.33±25.860
CR105	B1	Ninguno	10	15	X:21.11±21.619	X:23.33±25.860
CR013	B3	Piano	10	15	X:18.00±10.328	X:17.00±11.595
CR049	L1	Percusión	15	15	X:19.00±12.942	X:20.00± 6.124
PARES			X:13.00 ± 4.472; CV:34%	X:15.00 ± 0.000; C.V.: 0%	X:18.03±13.690; CV: 76%	X:18.33±15.292; CV: 83%
TODOS			X:11.00 ± 4.595; CV: 42%	X:12.00 ± 6.325; CV: 53%	X:17.94±12.496; CV: 70%	X:18.90±16.649; CV: 88%

*: Las medias y su desviación, etc., están obtenidas de n=33 participantes homo y heterocigotos que tocan los mismos instrumentos que los *homocigotos*.

Gráfica No. 6.3.5.

ALGUNAS AUDIOMETRIAS DE HOMOCIGOTOS Y SUS PARES



6.4. LAS PROTEINAS CONEXINAS 26 y 30 INVOLUCRADAS

6.4.1. SEMEJANZAS

Dado que las proteínas *conexinas 26* y *30* (cuyo peso molecular les da el nombre) al conformar mediante dos hemiconexones el canal para el paso activo del Ca^{2+} entre dos células ciliadas en el órgano de Corti permiten la audición, conocer su composición y porciones claves para su función podrían hacer que se entiendan mejor.

Son transmembranales y tienen forma de “M” con las ‘puntas’ fuera de la célula (regiones extracelulares primera y segunda: EC1 y EC2) y las ‘patas’ y ‘pico’ dentro de la célula (regiones intracelulares primera a tercera: IC1, IC2 e IC3); por tanto, cuatro de sus porciones atraviesan la membrana de células ciliadas (regiones transmembranales primera a cuarta: TM1, TM2, TM3 y TM4).

En las porciones exónicas comparables entre sí, poseen más de $\frac{3}{4}$ de los aminoácidos (a.a.) que dan sus estructuras primarias, desde el primer codón para metionina (Met o M) en delante; $\frac{1}{8}$ de sus a.a. son similares (mismo tipo bioquímico) y poco más de $\frac{1}{10}$ es lo que las hace diferentes (Cuadro No. 6.4.1.):

Cuadro No. 6.4.1.

REGIONES (porciones) PROTEICAS DE LA CONEXINA26

PORCION DE LA PROTEINA y posición	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226	Σ :	Prop.
= a.a.:	15	19	30	21	25	23	19	20	3	175	(0.77)
≈ a.a.:	2	3	1	0	5	3	6	3	4	27	(0.12)
≠ a.a.:	1	0	4	0	6	1	5	3	4	24	(0.11)
Σ :	18	22	35	21	36	27	30	26	11	226	(1.00)
Prop.	(0.08)	(0.10)	(0.15)	(0.09)	(0.16)	(0.12)	(0.13)	(0.12)	(0.05)	(1.00)	•

La HOMOLOGIA o CONSERVACION entre estas *conexinas (Cx)* se revela desde los a.a. (traducción del genoma), hasta características de las funciones y regiones proteicas de las *conexinas*, y es de casi el 90%: $N=202/226$ a.a. (89.38%) de los cuales son $n=175$ a.a. *idénticos* (más de $\frac{3}{4}$, entre 15 y 30 a.a. en todas las porciones proteicas principalmente en EC1 y TM3) y $n=27$ a.a. *similares* (mismo tipo bioquímico, $\frac{1}{8}$), probablemente para preservar las funciones.

La gran semejanza entre las proteínas *conexinas* revela que sus genes pertenecen a una misma familia, y suele ser que los miembros de una misma familia génica tengan la misma función o muy semejante entre sí. Los cambios necesarios para mantener la conservación se dan casi por igual (aunque variando de región a región, sobre todo en IC2 e IC3), por transiciones y por transversiones afectando preferentemente a cierto tipo de a.a. según la región proteica de que se trate: lo más conservado está al inicio (IC1, TM1, EC1) y en general, en las regiones TTMM gracias a los a.a. NO POLARES (o POLARES SIN CARGA) que componen a dichos tramos. Es numéricamente corta la presencia de a.a. ACIDICOS, pero fundamental en la conservación de las porciones intra y extracelulares de la proteína. Los BASICOS y POLARES SIN CARGA, para las intracelulares. Así, más del 40% en llamado, posición y a.a. es idéntico en ambas Cx (Gráfica No. 6.4.1.)

Figura No. 6.4.1.

EXONES de **GJB2** y **GJB6**, CODONES Y ESTRUCTURAS PRIMARIAS

Templete→	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ADN	A T G	G A T	T G G	G G C	A C G	C T G	C A G	A C G	A T C	C T G	G G G	G G T
ADN	A T G	G A T	T G G	G G G	A C G	C T G	C A C	A C T	T T C	A T C	G G G	G G T
aminoácido	Met	Asp	Trp	Gly	Thr	Leu	Gln	Thr	Ile	Leu	Gly	Gly
aminoácido	Met	Asp	Trp	Gly	Thr	Leu	His	Thr	Phe	Ile	Gly	Gly
símbolo	M	D	W	G	T	L	Q	T	I	L	G	G
símbolo	M	D	W	G	T	L	H	T	F	I	G	G
Templete→	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ADN	G T G	A A C	A A A	C A C	T C C	A C C	A G C	A T T	G G A	A A G	A T C	T G G
ADN	G T C	A A C	A A A	C A C	T C C	A C C	A G C	A T C	G G G	A A G	A T C	T G G
aminoácido	Val	Asn	Lys	His	Ser	Thr	Ser	Ile	Gly	Lys	Ile	Trp
aminoácido	Val	Asn	Lys	His	Ser	Thr	Ser	Ile	Gly	Lys	Val	Trp
símbolo	V	N	K	H	S	T	S	I	G	K	I	W
símbolo	V	N	K	H	S	T	S	I	G	K	V	W
Templete→	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ADN	C T C	A C C	G T C	C T C	T T C	A T T	T T T	C G C	A T T	A T G	A T C	C T C
ADN	A T C	A C A	G T C	A T C	T T T	A T T	T T C	C G A	G T C	A T G	A T C	C T C
aminoácido	Leu	Thr	Val	Leu	Phe	Ile	Phe	Arg	Ile	Met	Ile	Leu
aminoácido	Ile	Thr	Val	Ile	Phe	Ile	Phe	Arg	Val	Met	Ile	Leu
símbolo	L	T	V	L	F	I	F	R	I	M	I	L
símbolo	I	T	V	I	F	I	F	R	V	M	I	L
Templete→	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
ADN	G T T	G T G	G C T	G C A	A A G	G A G	G T G	T G G	G G A	G A T	G A G	C A G
ADN	G T G	G T G	G C T	G C C	C A G	G A A	G T G	T G G	G G T	G A C	G A G	C A A
aminoácido	Val	Val	Ala	Ala	Lys	Glu	Val	Trp	Gly	Asp	Glu	Gln
aminoácido	Val	Val	Ala	Ala	Gln	Glu	Val	Trp	Gly	Asp	Glu	Gln
símbolo	V	V	A	A	K	E	V	W	G	D	E	Q
símbolo	V	V	A	A	Q	E	V	W	G	D	E	Q
Templete→	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
ADN	G C C	G A C	T T T	T G T	T G C	A A C	A C C	C T G	C A G	C C A	G G C	T G C
ADN	G A G	G A C	T T C	G T C	T G C	A A C	A C A	C T G	C A A	C C G	G G A	T G C
aminoácido	Ala	Asp	Phe	Val	Cys	Asn	Thr	Leu	Gln	Pro	Gly	Cys
aminoácido	Glu	Asp	Phe	Val	Cys	Asn	Thr	Leu	Gln	Pro	Gly	Cys
símbolo	A	D	F	V	C	N	T	L	Q	P	G	C
símbolo	E	D	F	V	C	N	T	L	Q	P	G	C
Templete→	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
ADN	A A G	A A C	G T G	T G C	T A C	G A T	C A C	T A C	T T C	C C C	A T C	T T C
ADN	A A A	A A T	G T G	T G C	T A T	G A C	C A C	T T T	T T C	C C C	G T G	T T C
aminoácido	Lys	Asn	Val	Cys	Tyr	Asp	His	Tyr	Phe	Pro	Ile	Ser
aminoácido	Lys	Met	Val	Cys	Tyr	Asp	His	Phe	Phe	Pro	Val	Ser
símbolo	K	N	V	C	Y	D	H	Y	F	P	I	S
símbolo	K	M	V	C	Y	D	H	F	F	P	V	S
Templete→	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
ADN	C A C	A T C	C G G	C T A	T G G	G C C	C T G	C A G	C T G	A T C	T T C	G T G
ADN	C A C	A T C	C G G	C T G	T G G	G C C	C T G	C A G	C T G	A T C	T T C	G T C
aminoácido	His	Ile	Arg	Leu	Trp	Ala	Leu	Gln	Leu	Ile	Phe	Val
aminoácido	His	Ile	Arg	Leu	Trp	Ala	Leu	Gln	Leu	Ile	Phe	Val
símbolo	H	I	R	L	W	A	L	Q	L	I	F	V
símbolo	H	I	R	L	W	A	L	Q	L	I	F	V
Templete→	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
ADN	T C C	A C G	C C A	G C G	C T C	C T A	G T G	G C C	A T G	C A C	G T G	G C C
ADN	T C C	A C C	C C A	G C C	C T G	C T G	G T G	G C C	A T G	C A T	G T G	G C C
aminoácido	Ser	Thr	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Met	His	Val	Ala
aminoácido	Ser	Thr	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Met	His	Val	Ala
símbolo	S	T	P	A	L	L	V	A	M	H	V	A
símbolo	S	T	P	A	L	L	V	A	M	H	V	A
Templete→	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
ADN	T A C	C G G	A G A	C A T	G A G	A A G	A A G	A G G	A A G	T T C	A T C	A A G
ADN	T A C	T A C	A G G	C A G	A A G	A A C	A C T	C G C	A A G	T T C	A T C	A A G
aminoácido	Tyr	Arg	Arg	His	Glu	Lys	Lys	Arg	Lys	Phe	Ile	Lys
aminoácido	Tyr	Tyr	Arg	His	Glu	Thr	Thr	Arg	Lys	Phe	Arg	Arg
símbolo	Y	R	R	H	E	K	K	R	K	F	I	K
símbolo	Y	Y	R	H	E	T	T	R	K	F	R	R
Templete→	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
ADN	G G G	G A G	A T A	A A G	A G T	G A A	T T T	A A G	G A C	A T C	G A G	G A G
ADN	G G A	G A G	A A G	A G G	A A T	G A T	T T C	A A A	G A C	A T A	G A G	G A C
aminoácido	Gly	Glu	Ile	Lys	Ser	Glu	Phe	Lys	Asp	Ile	Glu	Glu
aminoácido	Gly	Glu	Lys	Arg	Asn	Asp	Phe	Lys	Asp	Ile	Glu	Asp
símbolo	G	E	I	K	S	E	F	K	D	I	E	E
símbolo	G	E	K	R	N	D	F	K	D	I	E	D

Templete→	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
ADN	A T C	A A A	A C C	C A G	A A G	G T C	C G C	A T C	G A A	G G C	T C C	C T G
ADN	A T T	A A A	A A G	C A G	A A G	G T T	C G G	A T A	G A G	G G G	T C G	C T G
aminoácido	Ile	Lys	Thr	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Leu
aminoácido	Ile	Lys	Lys	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Leu
símbolo	I	K	T	Q	K	V	R	I	E	G	S	L
símbolo	I	K	K	Q	K	V	R	I	E	G	S	L
Templete→	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
ADN	T G G	T G G	A C C	T A C	A C A	A G C	A G C	A T C	T T C	T T C	C G G	G T C
ADN	T G G	T G G	A C G	T A C	A C C	A G C	A G C	A T C	T T T	T T C	C G A	A T C
aminoácido	Trp	Trp	Thr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ile	Phe	Phe	Arg	Val
aminoácido	Trp	Trp	Thr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ile	Phe	Phe	Arg	Ile
símbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	V
símbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	I
Templete→	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156
ADN	A T C	T T C	G A A	G C C	G C C	T T C	A T G	T A C	G T C	T T C	T A T	G T C
ADN	A T C	T T T	G A A	G C A	G C C	T T T	A T G	T A T	G T G	T T T	T A C	T T C
aminoácido	Ile	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Met	Tyr	Val	Tyr	Tyr	Val
aminoácido	Ile	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Met	Tyr	Val	Phe	Tyr	Phe
símbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	V
símbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	F
Templete→	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168
ADN	A T G	T A C	G A C	G G C	T T C	T C C	A T G	C A G	C G G	C T G	G T G	A A A
ADN	C T T	T A C	A A T	G G G	T A C	C A C	C T G	C C C	T G G	G T G	T T G	A A A
aminoácido	Met	Tyr	Asp	Gly	Phe	Ser	Met	Gln	Arg	Leu	Val	Lys
aminoácido	Leu	Tyr	Asn	Gly	Phe	His	Leu	Pro	Trp	Val	Leu	Lys
símbolo	M	Y	D	G	F	S	M	Q	R	L	V	K
símbolo	L	Y	N	G	F	H	L	P	W	V	L	K
Templete→	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180
ADN	T G C	A A C	G C C	T G G	G C C	T T G	T C C	A A C	A C T	G T G	G A C	T G C
ADN	T G T	G G G	A T T	G A C	C C C	T G C	C C C	A A C	C T T	G T T	G A C	T G C
aminoácido	Cys	Asn	Ala	Trp	Pro	Cys	Pro	Asn	Thr	Val	Asp	Cys
aminoácido	Cys	Gly	Ile	Asp	Pro	Cys	Pro	Asn	Leu	Val	Asp	Cys
símbolo	C	N	A	W	P	C	P	N	T	V	D	C
símbolo	C	G	I	D	P	C	P	N	L	V	D	C
Templete→	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192
ADN	T T T	T G T	T C C	C G G	C C C	A A C	G A G	A A G	A C T	G T G	T T C	A C A
ADN	T T T	A A T	T C T	A G G	C C A	A C G	G A G	A A G	A C G	G T G	T T T	A C C
aminoácido	Phe	Val	Ser	Arg	Pro	Thr	Glu	Lys	Thr	Val	Phe	Thr
aminoácido	Phe	Ile	Ser	Arg	Pro	Thr	Glu	Lys	Thr	Val	Phe	Thr
símbolo	F	V	S	R	P	T	E	K	T	V	F	T
símbolo	F	I	S	R	P	T	E	K	T	V	F	T
Templete→	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204
ADN	G T G	T T C	A T G	A T T	G C A	G T G	T C T	G G A	A T T	T G C	A T C	C T G
ADN	A T T	T T T	A T G	A T T	T C T	G C G	T C T	G T G	A T T	T G C	A T G	C T G
aminoácido	Val	Phe	Met	Ile	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Cys	Ile	Leu
aminoácido	Ile	Phe	Met	Ile	Ser	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Met	Leu
símbolo	V	F	M	I	A	V	S	G	I	C	I	L
símbolo	I	F	M	I	S	A	S	V	I	C	M	L
Templete→	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216
ADN	C T G	A A T	G T C	A C T	G A A	T T G	T G T	T A T	T T G	C T A	A T T	A G A
ADN	C T T	A A C	G T G	G C A	G A G	T T G	T G C	T A C	C T G	C T G	C T G	A A A
aminoácido	Leu	Asn	Val	Thr	Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Leu	Ile	Arg
aminoácido	Leu	Asn	Val	Ala	Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Leu	Leu	Lys
símbolo	L	N	V	T	E	L	C	Y	L	L	I	R
símbolo	L	N	V	A	E	L	C	Y	L	L	L	K
Templete→	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228→
ADN	T A T	T G T	T C T	G G G	A A G	T C A	A A A	A A G	C C A	G T T	T A A	- - -
ADN	G T G	T G T	T T T	A G G	A G A	T C A	A A A	A A G	A G A	G C A	C A G	A C G
aminoácido	Iso	Cys	Ser	Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Pro	Val	PARO Cx26	-
aminoácido	Val	Cys	Phe	Arg	Arg	Ser	Lys	Arg	Ala	Gln	Thr	Gln
símbolo	Y	C	S	G	K	S	K	K	P	V		
símbolo	V	C	F	R	R	S	K	R	A	Q	T	Q
Templete→	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240
ADN	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -
ADN	A A A	A A T	C A C	C C C	C A A	T C A	T G C	C C T	A A A	G G A	G A G	A G T
ADN	A A A	A A T	C A C	C C C	C A A	T C A	T G C	C C T	A A A	G G A	G A G	A G T
aminoácido	Lys	Asn	His	Pro	Asn	His	Ala	Leu	Lys	Glu	Ser	Lys
símbolo	K	N	H	P	N	H	A	L	K	E	S	K

Templete→	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252																		
ADN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																		
ADN	C	A	G	A	A	T	G	A	A	T	G	A	A	T	G	A	T	G	G	T										
RNAm →	G	U	C	U	U	A	C	U	U	A	C	U	C	G	A	C	U	A	A	G	U	C	U	A	U	C	A	C	C	A
anticodón→	C	A	G	A	A	U	G	A	A	U	G	A	G	C	U	G	A	U	U	C	A	G	A	U	A	G	U	G	G	U
aminoácido	Gln	Asn	Glu	Met	Asn	Glu	Leu	Ile	Ser	Asp	Ser	Gly																		
símbolo	Q	N	E	M	N	E	L	I	S	D	S	G																		

Templete→	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	→	→																								
ADN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																								
ADN	C	A	A	A	A	T	G	C	A	A	T	C	A	C	A	G	G	T	T	T	C	C	A	A	G	C	T	A	A	A	C	A	T	T	T	
RNAm →	G	U	U	U	U	A	C	G	U	U	A	C	U	C	C	A	A	G	G	G	U	U	C	G	A	U	C	G	A	U	C	C	A	A	G	C
anticodón→	C	A	A	A	A	U	G	C	A	A	U	C	A	C	A	G	U	U	U	C	C	C	A	A	G	C	A	G	C	A	U	U	G	U	A	A
aminoácido	Gln	Asn	Ala	Ile	Thr	Gly	Phe	Pro	Ser	PARO Cx30																										
símbolo	Q	N	A	I	T	G	F	P	S																											

TRANSICION	TRANSVERSION	SIN CAMBIO DE AMINOACIDO (a.a.)	Sin CAMBIO DE TIPO DE a.a.	Con CAMBIO DE TIPO DE a.a.
TIPO DE AMINOACIDO	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	R POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR

Considerando las nueve regiones proteicas y los N=226 codones de Cx26 comparables con Cx30 (excepto el codón de paro), se aclaran las proporciones y clases de homología entre ambas según *calidad* de codones de llamada para a.a.: los *conservados* (*'c'*) son idénticos entre ambas Cx; los *homónimos* (*'h'*) son los mismos a.a. en ambas Cx pero con distinta llamada; los a.a. *sinónimos* (*'s'*) son los aún siendo distintos y con diferente llamada, pertenecen al mismo tipo (p.e. ácidos, básicos, polares sin carga o no polares); finalmente, los a.a. *antónimos* (*'a'*) son aquellos que son totalmente distintos entre Cx (hasta en llamada y tipo) (Cuadro No. 6.4.2.).

Cuadro No. 6.4.2.

COMPARATIVA ENTRE CALIDAD DE CODONES POR PORCIONES PROTEICAS EN Cx26

CODONES N=226	CONSERVADOS n=93 (0.41)	HOMONIMOS n=80 (0.35)	SINONIMOS n=29 (0.13)	ANTONIMOS n=24 (0.11)
IC1n= 18	[13/ 18: 0.72] 1°	[2/ 18: 0.11] 8°	[2/ 18: 0.11] 6°	[1/ 18: 0.06] 6°
TM1n= 22	[10/ 22: 0.45] 5°	[8/ 22: 0.36] 7°	[4/ 22: 0.18] 3°	- - -
EC1n= 35	[17/ 35: 0.49] 3°	[13/ 35: 0.37] 5°	[1/ 35: 0.03] 8°	[4/ 35: 0.11] 5°
TM2n= 21	[13/ 21: 0.62] 2°	[8/ 21: 0.38] 4°	- - - -	- - - -
IC2n= 36	[11/ 36: 0.31] 6°	[14/ 36: 0.39] 3°	[5/ 36: 0.14] 5°	[6/ 36: 0.17] 2°
TM3n= 27	[13/ 27: 0.48] 4°	[10/ 27: 0.37] 5°	[3/ 27: 0.11] 6°	[1/ 27: 0.04] 7°
EC2n= 30	[7/ 30: 0.23] 8°	[12/ 30: 0.40] 2°	[6/ 30: 0.20] 2°	[5/ 30: 0.17] 2°
TM4n= 26	[7/ 26: 0.27] 7°	[12/ 26: 0.46] 1°	[4/ 26: 0.15] 4°	[3/ 26: 0.12] 4°
IC3n= 11	[2/ 11: 0.18] 9°	[1/ 11: 0.09] 9°	[4/ 11: 0.36] 1°	[4/ 11: 0.36] 1°

CODONES N=226	CONSERVADOS n=93 (0.41)	HOMONIMOS n=80 (0.35)	SINONIMOS n=29 (0.13)	ANTONIMOS n=24 (0.11)
IICcn= 65	[26/65: 0.40] 2°	[17/65: 0.26] 3°	[11/65: 0.17] 1°	[11/65: 0.17] 1°
TTMMn= 96	[43/96: 0.45] 1°	[38/96: 0.40] 1°	[11/96: 0.11] 2°	[4/96: 0.04] 3°
EECCn= 65	[24/65: 0.37] 3°	[25/65: 0.38] 2°	[7/65: 0.11] 2°	[9/65: 0.14] 2°

La relevancia de todo esto varía de región a región: para notarse, el primer lugar por frecuencia lo ocupan los a.a. *'c'* en IC1; los *'h'* en TM4; los *'s'* en IC3 y los *'a'*. La 'laguna' que se observa por esta mirada entre TM1 y EC2, es interesante porque también se observa cierto *gradiente* en calidad de a.a. de inicio a fin de la proteína (lugares 2°, gran parte de 3° y 5°, etc.) que parece traslucir mayor importancia al inicio.

Al observarse *grosso modo* y comparativamente solo la estructura primaria de las Cx, destaca su gran homología sobre todo en a.a. no polares (Figura No. 6.4.2.)

Figura No. 6.4.2.

COMPARATIVA de ESTRUCTURAS PRIMARIAS de Cx **26** y Cx **30**

Triplete→	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Simbolo	M	D	W	G	T	L	Q	T	I	L	G	G
Simbolo	M	D	W	G	T	L	H	T	F	I	G	G
Triplete→	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
simbolo	V	N	K	H	S	T	S	I	G	K	I	W
simbolo	V	N	K	H	S	T	S	I	G	K	V	W
Triplete→	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
simbolo	L	T	V	L	F	I	F	R	I	M	I	L
simbolo	I	T	V	I	F	I	F	R	V	M	I	L
Triplete→	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Simbolo	V	V	A	A	K	E	V	W	G	D	E	Q
simbolo	V	V	A	A	Q	E	V	W	G	D	E	Q
Triplete→	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
simbolo	A	D	F	V	C	N	T	L	Q	P	G	C
simbolo	E	D	F	V	C	N	T	L	Q	P	G	C
Triplete→	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
simbolo	K	N	V	C	Y	D	H	Y	F	P	I	S
simbolo	K	M	V	C	Y	D	H	F	F	P	V	S
Triplete→	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
simbolo	H	I	R	L	W	A	L	Q	L	I	F	V
simbolo	H	I	R	L	W	A	L	Q	L	I	F	V
Triplete→	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
simbolo	S	T	P	A	L	L	V	A	M	H	V	A
simbolo	S	T	P	A	L	L	V	A	M	H	V	A
Triplete→	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
simbolo	Y	R	R	H	E	K	K	R	K	F	I	K
simbolo	Y	Y	R	H	E	T	T	R	K	F	R	R
Triplete→	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
simbolo	G	E	I	K	S	E	F	K	D	I	E	E
simbolo	G	E	K	R	N	D	F	K	D	I	E	D
Triplete→	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
simbolo	I	K	T	Q	K	V	R	I	E	G	S	L
simbolo	I	K	K	Q	K	V	R	I	E	G	S	L
Triplete→	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
simbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	V
simbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	I
Triplete→	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156
simbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	V
simbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	F
Triplete→	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168
simbolo	M	Y	D	G	F	S	M	Q	R	L	V	K
simbolo	L	Y	N	G	F	H	L	P	W	V	L	K
Triplete→	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180
simbolo	C	N	A	W	P	C	P	N	T	V	D	C
simbolo	C	G	I	D	P	C	P	N	L	V	D	C
Triplete→	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192
simbolo	F	V	S	R	P	T	E	K	T	V	F	T
simbolo	F	I	S	R	P	T	E	K	T	V	F	T
Triplete→	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204
simbolo	V	F	M	I	A	V	S	G	I	C	I	L
simbolo	I	F	M	I	S	A	S	V	I	C	M	L
Triplete→	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216
simbolo	L	N	V	T	E	L	C	Y	L	L	I	R
simbolo	L	N	V	A	E	L	C	Y	L	L	L	K
Triplete→	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228→
simbolo	Y	C	S	G	K	S	K	K	P	V	PARO	-
simbolo	V	C	F	R	R	S	K	R	A	Q	T	Q
Triplete→	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240
simbolo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
simbolo	K	N	H	P	N	H	A	L	K	E	S	K
Triplete→	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252
simbolo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
simbolo	Q	N	E	M	N	E	L	I	S	D	S	G
Triplete→	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262		
simbolo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
simbolo	Q	N	A	I	T	G	F	P	S	PARO		

Aminoácido (a.a.) idéntico:	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	R POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR	MISMO TIPO a.a.	DISTINTO TIPO a.a.
------------------------------------	------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	---------------------------

6.4.2. DIFERENCIAS

Son N=48 cambios entre sí (excluyendo el codón de paro en Cx26): la mitad son aminoácidos distintos entre conexas y llamados por composición diferente de sus codones: antónimos [a.a. 'q': 3 ácidos, 11 básicos, 20 polares sin carga y 15 no polares] y la otra mitad son aminoácidos sinónimos [a.a. 's': 2 ácidos, 5 básicos, 2 polares sin carga y 15 no polares] (Figuras Nos. 6.4.3. y 6.4.4.).

Figura No. 6.4.3.

DIFERENCIAS ANTONIMAS EN n=25 CODONES de llamado para AMINOACIDOS de Cx

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
CODON	7	41	49	62	68	98	102	103	107	111	123	159	162	164	165	172	177	197	200	208	217	219	220	226	227
Cx 26	Q	K	A	N	Y	R	K	K	I	I	T	D	S	Q	R	W	T	A	G	T	Y	S	G	V	PA RO
Cx 30	H	Q	E	M	F	Y	T	T	R	K	K	N	H	P	W	D	L	S	V	A	V	F	Y	Q	T
REGION	IC1	EC1	EC1	EC1	EC1	IC2	IC2	IC2	IC2	IC2	IC2	TM3	EC2	EC2	EC2	EC2	EC2	TM4	TM4	TM4	IC3	IC3	IC3	IC3	IC3

En las diferencias antónimas, hay n=12 para regiones INTRACELULARES [IC], incluyendo al codón de paro de Cx26 [una, en IC1 con 1 a.a. básico; seis, en IC2 con total predominio de a.a. básicos; cinco en IC3 con 1 a.a. básico y el resto de a.a. polares sin carga o no polares]. Hay n=9 para las regiones EXTRACELULARES [EC] [cuatro EC1 con 1 a.a. ácido y 1 básico, el resto de polares sin carga y no polares por igual; y cinco para EC2 con 1 a.a. ácido, 2 básicos e igualmente el resto y por igual, de a.a. polares sin carga o no polares]. Finalmente, hay n=4 para las regiones TRANSMEMBRANALES [TM] [una, para TM3 con 1 a.a. ácido y tres para TM4, solo polares sin carga o no polares]. Los cambios “bruscos” sobre todo en porciones intra (12/25: 0.48) y extracelulares (9/25: 0.36) parecen revelar la ‘especificidad/ individualidad’ de cada una de las Cx y que la función transmembranal pudiera no ser tan relevante para esto y desde este ángulo (¿excepto el a.a. ácido en Cx26?).

En las diferencias sinónimas, hay también n=12 para las regiones INTRACELULARES [IC] [dos, para la IC1 con a.a. no polares; también seis para IC2 con 2 a.a. ácidos, 2 básicos y 1 no polar; cuatro para IC3 –el doble que para las mutaciones antónimas–, 3 a.a. básicos y 1 no polar, donde hay predominio de a.a. básicos (especialmente en IC2)]. Hay n=4, todas para la segunda región EXTRACELULAR [EC] [un a.a. polar sin carga y tres no polares]. Finalmente, hay n=8 para las regiones TRANSMEMBRANALES [TM] [A excepción de la TM3 que tiene 1 a.a. ácido en Cx26, las otras porciones TM contienen sólo a.a. no polares (y algunos polares sin carga), muy relevantemente la TM1].

Figura No. 6.4.4.

DIFERENCIAS SINONIMAS EN n=24 CODONES para AMINOACIDOS

	ACIDICOS					BASICOS					Polares s/c				NO POLARES									
No.	1	2	1	2	3	4	5	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
CODON	114	120	108	112	216	221	224	113	170	9	10	23	25	28	33	71	144	163	171	182	193	198	203	225
Cx 26	E	E	K	K	R	K	K	S	N	I	L	I	L	L	I	I	V	M	A	V	V	V	I	P
Cx 30	D	D	R	R	K	R	R	N	G	F	I	V	I	I	V	V	I	L	I	I	I	A	M	A
REGION	IC2	IC2	IC2	IC2	IC3	IC3	IC3	IC2	EC2	IC1	IC1	TM1	TM1	TM1	TM1	IC2	TM3	EC2	EC2	EC2	TM4	TM4	TM4	IC3

A diferencia de las mutaciones ‘*antónimas*’, en las ‘*sinónimas*’ los cambios no son “bruscos”: Pareciera que “lo alcalino o básico”, es importante para el interior celular, principalmente en IC2; un poco menos, pero seguramente contundente, “lo ácido” en lo extracelular (e IC2)... El hecho de que la mitad de las mutaciones que definen a cada *conexina* sean sinónimas, por sí mismo llama la atención. Más, al percatarse que de ésta *mitad*, casi dos tercios (n=15/24: 0.625) mantengan aminoácidos no polares, y en más de la mitad de esta realidad para las porciones transmembranales (n=8/15: 0.53), particularmente la TM1 (n=4/8: 0.50). Esto parece tener su explicación biológica por la función de esa porción de la proteína y de esta misma: la función principal de las *conexinas* es formar los dos hemiconexones para el paso (bomba) de Ca²⁺ de una célula a otra; así, destacan las porciones transmembranales para esto, y de ellas, la primera (TM1).

Los cambios que afectan a los a.a. *ácidos* son 18/227: 0.079; a los a.a. *básicos* son 32/227: 0.141; a los a.a. *polares sin carga* son 68/227: 0.300; y a los a.a. *no polares* son 106/227: 0.476; el ‘codón de paro’ de Cx26 es un a.a. *polar sin carga* en Cx30. Los cambios más frecuentes en Cx26 que generan distinto tipo de aminoácido en Cx30, se dan entre a.a. *polar s/c* a *no polar* (8/25: 0.32); luego, *polar s/c* a *básico* y viceversa (4/25: 0.16 c/u); siguen los de *no polar* a *ácido*, *básico* o *polar s/c* (2/25: 0.08 c/u); los menos frecuentes son *ácido* a *polar s/c* y *básico* a *no polar* (1/25: 0.04 c/u), en las posiciones #159 (límite de la región TM3 con EC2) y #165 (principios -160- de la región EC2) (Cuadro No. 6.4.3.)

Cuadro No. 6.4.3.

COMPARATIVA DE LA PRESENCIA (o NO) de MUTACIONES y EFECTOS en *Conexinas 26 y 30*

AMINOACIDO	IDENTICO	POSICIONES	MISMO TIPO	POSICIONES	DISTINTO TIPO	POSICIONES	TOTALES	PROPS.
AaA	15	2, 42, 46, 47, 50, 66, 101, 110, 117, 119, 129, 147, 179, 187, 209	2	114, 120	-	-	17	0.075
A aPSC	-	-	-	-	1	159	1	0.004
B a B	22	15, 16, 22, 32, 61, 67, 73, 75, 94, 99, 100, 104, 105, 116, 122, 125, 127, 143, 168, 184, 188, 223	5	108, 112, 216, 221, 224	-	-	27	0.119
B a PSC	-	-	-	-	4	41, 98, 102, 103	4	0.018
B a NP	-	-	-	-	1	165	1	0.004
PSC a B	-	-	-	-	4	7, 123, 162, 220	4	0.018
PSC a PSC	54	4, 5, 8, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 21, 26, 45, 48, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 64, 65, 72, 80, 85, 86, 97, 109, 124, 130, 131, 135, 136, 137, 138, 139, 152, 155, 158, 160, 169, 174, 176, 180, 183, 186, 189, 192, 199, 202, 206, 211, 212, 218, 222	2	113, 170	-	-	56	0.247
PSC a NP	-	-	-	-	8	62, 68, 164, 177, 200, 208, 217, 219	8	0.035
NP aA	-	-	-	-	2	49, 172	2	0.009
NP a B	-	-	-	-	2	107, 111	2	0.009
NP aPSC	-	-	-	-	2	197, 226	2	0.009
NP aNP	83	1, 3, 6, 13, 20, 24, 27, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 51, 52, 56, 58, 63, 69, 70, 74, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 106, 115, 118, 121, 126, 128, 132, 133, 134, 140, 141, 142, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 161, 173, 175, 178, 181, 185, 190, 191, 194, 195, 196, 201, 204, 205, 207, 210, 213, 214, 215	19	9, 10, 23, 25, 28, 33, 71, 144, 156, 157, 163, 166, 167, 171, 182, 193, 198, 203, 225	-	-	102	0.449
PARO a PSC	-	-	-	-	1	227	1	0.004
TOTALES	174	-	28	-	25	-	227	1.000
PROPORCION	0.767	-	0.123	-	0.110	-	1.0000	•

NOTA: No existen los cambios **A** a **B**, ni viceversa **B** a **A**; **A** a **NP**, ni **PSC** a **A**.

6.4.3. LOS TIPOS DE AMINOACIDOS PRESENTES

Una observación a mayor detalle (*tipo* de a.a.) parece escudriñar la *función*, pues las diferencias más notables entre Cx son por cambios en los tipos de a.a. en poco más de 1/10 en todas la regiones excepto en las transmembranales TM1 y TM2. El REFERENTE para las figuras que siguen (6.4.3. a 6.4.6.), es el siguiente:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6) n= 18+19	BASICO (pH>6) n= 32+33	POLAR S/CARGA n=68+63	NO-POLAR n= 108+111	CODONES (SITIOS) CONSERVADOS n=93	CODONES HOMONIMOS n=80	CODONES SINONIMOS n=29	CODONES ANTONIMOS n=24 (+1)
--------------------	------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------	---	----------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------

NOTA: Las dos cifras que siguen a "n=" en los recuadros rojo, amarillo, azul y verde correspondientes a los *tipos* de aminoácidos, se refieren a la cantidad que presentan la Cx26 y la Cx30 respectivamente. En el recuadro de CODONES ANTONIMOS el numeral "(+1)" se refiere al codón de paro o terminación de Cx26.

Figura No. 6.4.3.

AMINOACIDOS **ACIDICOS -A-** (n= 20/250*: 8.00%)

CODON →	2	42	46	47	49	50	66	101	110	114	117	119
Cx 26	D	E	D	E	A	D	D	E	E	E	D	E
Cx 30	D	E	D	E	E	D	D	E	E	D	D	E
Porción												
CODON →	120	129	147	159	172	179	187	209	238	243	246	250
Cx 26	E	E	E	D	W	D	E	E	-	-	-	-
Cx 30	D	E	E	N	D	D	E	E	E	E	E	D
Porción												

*: La suma de codones es N=250 porque n=24 (se cuentan 48 porque son 24 para Cx26 y 24 para Cx30) son los que muestran antonimia por *transversión* (Tv); aquí n=3.

CODONES N=20	CONSERVADOS n=9 (0.450)	HOMONIMOS n=6 (0.300)	SINONIMOS n=2 (0.100)	ANTONIMOS n=3 (0.150)
IICC = 8	[4/20: 0.20] 1 ^o	[2/20: 0.10] 2 ^o	[2/20: 0.10] 1 ^o	-
TTMM = 3	[1/20: 0.05] 3 ^o	[1/20: 0.10] 2 ^o	-	[1/20: 0.05] 2 ^o
EECC = 9	[4/20: 0.20] 1 ^o	[3/20: 0.15] 1 ^o	-	[2/20: 0.10] 1 ^o
TOTALES	[100/250: 0.40]	[75/250: 0.30]	[27/250: 0.11]	[48/250: 0.19]

NOTA.- En antonimia, los cambios se dan 2/3 entre A y NP (o viceversa) y 1/3 entre A y PSC en Cx26.

Figura No. 6.4.4.

AMINOACIDOS **BASICOS -B-** (n= 38/250*: 15.20%)

CODON →	7	15	16	22	32	41	61	67	73	75	94	98
Cx 26	Q	K	H	K	R	K	K	H	H	R	H	R
Cx 30	H	K	H	K	R	Q	K	H	H	R	H	Y
Porción												
CODON →	99	100	102	103	104	105	107	108	111	112	116	122
Cx 26	R	H	K	K	R	K	I	K	I	K	K	K
Cx 30	R	H	T	T	R	K	R	R	K	R	K	K
Porción												
CODON →	123	125	127	143	162	165	168	184	188	216	220	221
Cx 26	T	K	R	R	S	R	K	R	K	R	G	K
Cx 30	K	K	R	R	H	W	K	R	K	K	R	R
Porción												
CODON →	223	224	229	231	234	237	240					
Cx 26	K	K	-	-	-	-	-					
Cx 30	K	R	K	H	H	K	R					
Porción												

*: La suma de codones es N=250 porque n=24 (se cuentan 48 porque son 24 para Cx26 y 24 para Cx30) son los que muestran antonimia por *transversión* (Tv); aquí n=11.

CODONES N=38	CONSERVADOS n=11 (0.289)	HOMONIMOS n=11 (0.289)	SINONIMOS n=5 (0.132)	ANTONIMOS n=11 (0.289)
IICC = 24	[6/38: 0.16] 1 ^o	[5/38: 0.13] 1 ^o	[5/38: 0.13] 1 ^o	[8/38: 0.21] 1 ^o
TTMM = 4	[1/38: 0.03] 3 ^o	[3/38: 0.08] 2 ^o	-	-
EECC = 10	[4/38: 0.11] 2 ^o	[3/38: 0.08] 2 ^o	-	[3/38: 0.08] 2 ^o
TOTALES	[100/250: 0.40]	[75/250: 0.30]	[27/250: 0.11]	[48/250: 0.19]

NOTA.- En antonimia, los cambios se dan 8/11 entre B y PSC (o viceversa) y 3/11 entre B y NP (o viceversa).

Figura No. 6.4.5.

AMINOACIDOS POLARES SIN CARGA -PSC- (n= 75/250*: 30.00%)

CODON →	4	5	7	8	11	12	14	17	18	19	21	26
Cx 26	G	T	Q	T	G	G	N	S	T	S	G	T
Cx 30	G	T	H	T	G	G	N	S	T	S	G	T
Porción												
CODON →	41	45	48	53	54	55	57	59	60	62	64	65
Cx 26	K	G	Q	C	N	T	Q	G	C	N	C	Y
Cx 30	Q	G	Q	C	N	T	Q	G	C	M	C	Y
Porción												
CODON →	68	72	80	85	86	97	98	102	103	109	113	123
Cx 26	Y	S	Q	S	T	Y	R	K	K	G	S	T
Cx 30	F	S	Q	S	T	Y	Y	T	T	G	N	K
Porción												
CODON →	124	130	131	135	136	137	138	139	152	155	158	159
Cx 26	Q	G	S	T	Y	T	S	S	Y	Y	Y	D
Cx 30	Q	G	S	T	Y	T	S	S	Y	Y	Y	N
Porción												
CODON →	160	162	164	169	170	174	176	177	180	183	186	189
Cx 26	G	S	Q	C	N	C	N	T	C	S	T	T
Cx 30	G	H	P	C	G	C	N	L	C	S	T	T
Porción												
CODON →	192	197	199	200	202	206	208	211	212	217	218	219
Cx 26	T	A	S	G	C	N	T	C	Y	Y	C	S
Cx 30	T	S	S	V	C	N	A	C	Y	V	C	F
Porción												
CODON →	220	222	226	227	228	230	233	239	240	242	245	249
Cx 26	G	S	V	PARO	-	-	-	-	-	-	-	-
Cx 30	R	S	Q	T	Q	N	N	S	Q	N	N	S
Porción												
CODON →	251	252	253	254	257	258	261					
-	-	-	-	-	-	-	-					
Cx 30	S	G	Q	N	T	G	S					
Porción												

*: La suma de codones es N=250 porque n=24 (se cuentan 48 porque son 24 para Cx26 y 24 para Cx30) son los que muestran antonomia por **transversión (Tv)**; aquí n=19.

CODONES N=75	CONSERVADOS n=34 (0.453)	HOMONIMOS n=22 (0.293)	SINONIMOS n=0 (0.000)	ANTONIMOS n=19 (0.253)
IICC = 25	[13/75: 0.17] 1 ^o	[3/75: 0.04] 3 ^o	-	[9/75: 0.12] 1 ^o
TTMM = 24	[13/75: 0.17] 1 ^o	[7/75: 0.09] 2 ^o	-	[4/75: 0.05] 3 ^o
EECC = 26	[8/75: 0.11] 3 ^o	[12/75: 0.16] 1 ^o	-	[6/75: 0.08] 2 ^o
TOTALES	[100/250: 0.40]	[75/250: 0.30]	[27/250: 0.11]	[48/250: 0.19]

NOTA.- En antonomia, los cambios se dan 10/19 entre PSC y NP (o viceversa); 8/19 se dan entre PSC y B (o viceversa) y solamente 1/19 entre PSC y A. NO HAY SINONIMIA.

Si la distribución de la calidad de codones ('c', 'h', 's' o 'a') no tuviera que ver con la función y fuera al azar, las proporciones de cada una serían de 0.25, sin embargo no es así: todas las diferencias entre lo esperado y lo observado son reales según prueba de "z": 'conservados' (0.025 vs. 0.41: z=4.00, p<0.01), 'homónimos' (0.025 vs. 0.35: z=2.33, p<0.01), 'sinónimos' (0.025 vs. 0.13: z=3.08, p<0.01) y 'antónimos' (0.025 vs. 0.11: z=4.12, p<0.01).

Al considerar las porciones proteicas *intracelulares*, *transmembranales* y *extracelulares*, la panorámica de homología parece mostrar ciertos "patrones": de más a menos en 'conservados' o 'c' (con acmé en TM2) y 'homónimos' o 'h' (salvo el acmé en TM4); de menos a más para 'sinónimos' o 's' (excepto para TM1) y para 'antónimos' 'a', con distribuciones no-normales.

[La comparación entre proporciones observadas por calidad de codones siguen dando diferencias estadísticamente significativas excepto para 'conservados' vs. 'homónimos' y 'sinónimos' vs. 'antónimos' ['c' vs. 'h': z=1.30, p>0.05 n.s.; 'c' vs. 's': z=6.67, p<0.001; 'c' vs. 'a': z=7.32, p<0.001; 'h' vs. 's': z=5.50, p<0.001; 'h' vs. 'a': z=6.06, p<0.001; y 's' vs. 'a': z=0.67, p>0.05 n.s.]. La mayor diferencia está entre los codones 'conservados' y los 'antónimos'; la segunda, entre 'conservados' y 'sinónimos' (aquellos que, por Ts o Tv, llaman a un aminoácido *del mismo tipo*); la tercera, entre 'homónimos' (aquellos que, por Ts o Tv, llaman *al mismo aminoácido*) y 'antónimos'; la cuarta, entre 'homónimos' y 'sinónimos' (la fórmula del llamado tiene que ver, aunque se conserve *al aminoácido y/o a su tipo*). Las proporciones de las calidades 'c' y 'h' o entre 's' y 'a' no difieren entre sí].

Gráfica No. 6.4.6.

AMINOACIDOS NO POLARES -NP- (n= 117/250*: 46.80%)

CODON →	1	3	6	9	10	13	20	23	24	25	27	28
Cx 26	M	W	L	I	L	V	I	I	W	L	V	L
Cx 30	M	W	L	F	I	V	I	V	W	I	V	I
Porción												
CODON →	29	30	31	33	34	35	36	37	38	39	40	43
Cx 26	F	I	F	I	M	I	L	V	V	A	A	V
Cx 30	F	I	F	V	M	I	L	V	V	A	A	V
Porción												
CODON →	44	49	51	52	56	58	62	63	68	69	70	71
Cx 26	W	A	F	V	L	P	N	V	Y	F	P	I
Cx 30	W	E	F	V	L	P	M	V	F	F	P	V
Porción												
CODON →	74	76	77	78	79	81	82	83	84	87	88	89
Cx 26	I	L	W	A	L	L	I	F	V	P	A	L
Cx 30	I	L	W	A	L	L	I	F	V	P	A	L
Porción												
CODON →	90	91	92	93	95	96	106	107	111	115	118	121
Cx 26	L	V	A	M	V	A	F	I	I	F	I	I
Cx 30	L	V	A	M	V	A	F	R	K	F	I	I
Porción												
CODON →	126	128	132	133	134	140	141	142	144	145	146	148
Cx 26	V	I	L	W	W	I	F	F	V	I	F	A
Cx 30	V	I	L	W	W	I	F	F	I	I	F	A
Porción												
CODON →	149	150	151	153	154	156	157	161	163	164	165	166
Cx 26	A	F	M	V	F	V	M	F	M	Q	R	L
Cx 30	A	F	M	V	F	F	L	F	L	P	W	V
Porción												
CODON →	167	171	172	173	175	177	178	181	182	185	190	191
Cx 26	V	A	W	P	P	T	V	F	V	P	V	F
Cx 30	L	I	D	P	P	L	V	F	I	P	V	F
Porción												
CODON →	193	194	195	196	197	198	200	201	203	204	205	207
Cx 26	V	F	M	I	A	V	G	I	I	L	L	V
Cx 30	I	F	M	I	S	A	V	I	M	L	L	V
Porción												
CODON →	208	210	213	214	215	217	219	225	226	232	235	236
Cx 26	T	L	L	L	I	Y	S	P	V	-	-	-
Cx 30	A	L	L	L	L	V	F	A	Q	P	A	L
Porción												
CODON →	244	247	248	255	256	259	260	262				
-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Cx 30	M	L	I	A	I	F	P	PARO				
Porción												

*: La suma de codones es N=250 porque n=24 (se cuentan 48 porque son 24 para Cx26 y 24 para Cx30) son los que muestran antonimia por **transversión (Tv)**; aquí n=15.

CODONES N=117	CONSERVADOS n=46 (0.393)	HOMONIMOS n=36 (0.308)	SINONIMOS n=20 (0.171)	ANTONIMOS n=15 (0.128)
IICC = 19	[6/117: 0.05] 3 ^o	[5/117: 0.04] 3 ^o	[3/117: 0.03] 3 ^o	[5/117: 0.04] 2 ^o
TTMM = 69	[31/117: 0.26] 1 ^o	[24/117: 0.21] 1 ^o	[11/117: 0.09] 1 ^o	[3/117: 0.03] 3 ^o
EECC = 29	[9/117: 0.08] 2 ^o	[7/117: 0.06] 2 ^o	[6/117: 0.05] 2 ^o	[7/117: 0.06] 1 ^o
TOTALES	[100/250: 0.40]	[75/250: 0.30]	[27/250: 0.11]	[48/250: 0.19]

NOTA.- En antonimia, los cambios se dan 10/15 entre NP y PSC (o viceversa); 3/15 entre NP y B (o viceversa) y 2/15 entre NP y A.

Atendiendo al *tipo* de aminoácido y a sus pesos moleculares, los más pesados son las alcalinos o básicos: 158.33 ± 14.295 (Coeficiente de variación de 9%) y son ≈1/2 (14.16% para Cx26 y 14.56% para Cx30); les siguen los ácidos: 140.00 ± 9.899 (C.V. 7%) y casi igual, los no polares: 137.63 ± 35.201 (C.V. 26%); los menos pesados, los polares sin carga: 125.57 ± 33.105 (C.V. 26%). Los porcentajes en la composición de las Cx26 y Cx30 son de 48% y 46%; 30% y 30%; 14% y 14.5%; y 8% y 9% respectivamente. Desde otro ángulo pueden apreciarse otras diferencias (Figuras Nos. 6.4.7. y 6.4.8.)

Figura No. 6.4.7.

ESTADIGRAFOS POR TIPO DE AMINOACIDOS EN CONEXINAS ‘SILVESTRES’

TIPO de Aminoácidos	Peso Molecular	Cx	IC1	TM1	EC1	TM2	IC2	TM3	EC2	TM4	IC3	n TOTAL	%	
NO POLARES	137.63 ± 35.201 C.V.= 25.6%	Cx26:	6 0.33↓	17 0.77↓	12 0.34↓	17 0.81↓	9 0.25↓	16 0.59↓	12 0.40↓	17 0.65↓	2 0.18↓	108 13.5±6.256 C.V.=46%	47.79 6.0±2.77 C.V.=46%	
		Cx30:	6 0.05↓	17 0.14↓	13 0.11↓	17 0.14↓	7 0.06↓	16 0.13↓	14 0.12↓	18 0.15↓	13 0.11↓	121 15.1±6.512 C.V.=43%	46.36 5.8±2.50 C.V.=46%	
POLARES S/CARGA	125.57 ± 33.105 C.V.= 26.4%	Cx26:	9 0.50↓	3 0.14↓	13 0.37↓	3 0.14↓	7 0.19↓	8 0.30↓	12 0.40↓	8 0.31↓	8 0.45↓	5 0.24↓	68 9.7±3.147 C.V.=32%	30.09 4.3±1.393 C.V.=32%
		Cx30:	8 0.10↓	4 0.05↓	11 0.14↓	3 0.04↓	9 0.11↓	13 0.16↓	12 0.15↓	0 0.00↓	0 0.00↓	19 0.24↓	79 11.3±2.870 C.V.=25%	30.27 4.3±1.102 C.V.=32%
BASICOS	158.33 ± 14.295 C.V.= 9.0%	Cx26:	2 0.11↓	2 0.09↓	5 0.14↓	1 0.05↓	13 0.36↓	1 0.04↓	4 0.13↓	0 0.00↓	0 0.00↓	4 0.36↓	32 10.7±6.028 C.V.=56%	14.16 4.7±2.667 C.V.=57%
		Cx30:	3 0.08↓	2 0.05↓	4 0.11↓	1 0.03↓	13 0.34↓	1 0.03↓	4 0.11↓	0 0.00↓	0 0.00↓	10 0.26↓	38 12.7±4.163 C.V.=33%	14.56 4.9±1.597 C.V.=37%
ACIDICOS	140.00 ± 9.899 C.V.= 7.1%	Cx26:	1 0.06↓	0 0.00↓	5 0.14↓	0 0.00↓	7 0.19↓	2 0.07↓	2 0.07↓	1 0.04↓	1 0.04↓	0 0.00↓	18 9.0±2.828 C.V.=31%	7.96 4.0±1.252 C.V.=31%
		Cx30:	1 0.04↓	0 0.00↓	6 0.26↓	0 0.00↓	7 0.30↓	1 0.04↓	3 0.13↓	1 0.04↓	1 0.17↓	4 0.17↓	23 11.5±2.121 C.V.=18%	8.81 4.4±0.813 C.V.=31%
TOTAL a.a.	136.75 ± 30.827 C.V.= 22.5%	Cx26	18 0.08	22 0.10	35 0.15	21 0.09	36 0.16	27 0.12	30 0.13	26 0.12	11 0.05	11	226 a.a. 11.3±5.038 C.V.=45%	Cx26 5.0±2.228 C.V.=44.6%
		Cx30	18 0.07	23 0.09	34 0.13	21 0.08	36 0.14	31 0.12	33 0.13	19 0.07	19 0.18	46 0.18	261 a.a. 13.05±4.850 C.V.=37%	Cx30 5.0±1.861 C.V.=37.2%

Figura No. 6.4.8.

DISTRIBUCION Y FRECUENCIAS DE AMINOACIDOS EN CONEXINAS ‘SILVESTRES’

AMINOACIDOS				CONEXINA 26				CONEXINA 30			
Nombre	Abreviatura	Símbolo	Peso Molecular	TOTAL	%	# orden	≠	# orden	%	TOTAL	
TRIPTOFANO	Trp	W	204	7	3.10	14		20	2.68	7	
FENILALANINA	Phe	F	165	16	7.08	5		1	8.05	21	
METIONINA	Met	M	149	7	3.10	14		17	3.06	8	
ISOLEUCINA	Ile	I	131	20	8.85	2		1	8.05	21	
LEUCINA	Leu	L	131	18	7.96	3		1	8.05	21	
VALINA	Val	V	117	22	9.73	1		1	8.05	21	
PROLINA	Pro	P	115	7	3.10	14		14	3.45	9	
ALANINA	Ala	A	89	11	4.87	8		9	4.98	13	
TIROSINA	Tyr	Y	181	9	3.98	12		17	3.06	8	
GLUTAMINA	Gln	Q	146	6	2.65	18		14	3.45	9	
ASPARAGINA	Asn	N	132	6	2.65	18		12	4.21	11	
CISTEINA	Cys	C	121	9	3.98	12		14	3.45	9	
TREONINA	Thr	T	119	14	6.19	6		6	5.75	15	
GLICINA	Gly	G	75	11	4.87	8		11	4.60	12	
SERINA	Ser	S	105	13	5.75	7		6	5.75	15	
ARGININA	Arg	R	174	10	4.42	11		8	5.36	14	
HISTIDINA	His	H	155	5	2.21	20		17	3.06	8	
LISINA	Lys	K	146	17	7.52	4		5	6.13	16	
AC. GLUTAMICO	Glu	E	147	11	4.87	8		9	4.98	13	
AC. ASPARTICO	Asp	D	133	7	3.10	14		13	3.83	10	

NO POLAR	POLAR SIN CARGA	BASICO	ACIDICO
≠: 0	≠: 1	≠: 2	≠: 3
			≠: 4
			≠: 5
			≠: 6

Resumiendo datos: en las **REGIONES PROTEICAS** “lo más conservado dentro de lo conservado” entre ambos genes *GJB2* y *GJB6* según codones *conservados* (‘c’) y *homónimos* (‘h’), son las porciones **transmembranales**, ricas en a.a. NO POLARES, son las más relevantes quizá por las propias funciones fisiológicas de conexinas (permitir el paso de iones a través de canales intercelulares y facilitando el paso a través de la barrera de la membrana celular); en *Cx26* es muy evidente que las proporciones de este tipo de a.a. son muy mayores en relación a la *Cx30*. Además, no hay sinonimia en estas regiones, salvo en casos de a.a. NO POLARES y en las dos penúltimas regiones (EC2 y TM4). Las proporciones de a.a. son sensiblemente iguales en ambas conexinas, a excepción de la TM4 en *Cx30*

Las porciones **intracelulares** sobre todo, muestran en sus a.a. ACIDICOS y BASICOS mucha conservación (los primeros coadyuvan a la conservación en las porciones extracelulares). Si fuera necesario dar algún pH a las proteínas, acaso la *Cx26* sea más básica y la *Cx30* más ácida, sobre todo en su porción IC3. Estas mismas porciones son lo más “innovador” o mutante, según los codones *sinónimos* (‘s’) y *antónimos* (‘a’). Los a.a. POLARES SIN CARGA no muestra sinónimos y parecen tener un cierto orden inverso en estas regiones en relación a las TTMM.

Lo “medianamente conservado” está en las porciones **extracelulares** (a costa de los codones ‘c’); en estas porciones tienen relevancia los a.a. ACIDICOS, sobre todo en *Cx30*. Los a.a. NO POLARES y POLARES SIN CARGA aunque raros, son de 3 a 4 veces más frecuentes en *Cx26* que en la *Cx30*.

En ambas conexinas participan todos los 20 a.a., y aunque varía el número de orden según frecuencias a la composición de las proteínas *Cx26* y *Cx30*, el número de orden es idéntico en tres: *Valina* (#1), *Treonina* (#6) y *Prolina* (#14); varían en un solo sitio en el número de orden seis: *Isoleucina* (##2 y 1), *Lisina* (##4 y 5), *Serina* (##7 y 6), *Alanina* y *Acido Glutámico* (##8 y 9, ambos), y *Acido Aspártico* (##14 y 13) respectivamente. La máxima variación (seis sitios en el número de orden) la tienen *Asparagina* y el más pesado: *Triptofano* (##18 y 12, ##14 y 20) respectivamente.

En *Cx26* el a.a. más frecuente es *Valina* (9.73%) y el menos frecuente *Histidina* (2.21%); en *Cx30* son cuatro los igualmente más frecuentes: *Valina*, *Fenilalanina*, *Leucina* e *Isoleucina* (8.05% c/u) y el menos frecuente *Triptofano* (2.68%).

6.5. LOS GENES *GJB2* y *GJB6* ESTUDIADOS

6.5.1. SECUENCIAS PRE-, EXONICAS y -POST

Para finalizar el ejercicio pro mejor comprensión de las posibles repercusiones clínicas de las mutaciones en *GJB2* y *GJB6*, la comparativa simple entre estos dos genes contiguos cuya “sumatoria” de longitudes *totales* en pares de bases (bp) dan 51.15% + 48.85% y *exónicas* 46.42% + 53.58%: diferencia invertida de 4.73% (Cuadro No. 6.5.1.)

Cuadro No. 6.5.1.

COMPARATIVA DE LOS GENES *GJB2* y *GJB6* EN CARACTERISTICAS y PRODUCTOS

GEN	PRE-	EXONES	-POST	LONGITUD	PROTEINA Cx
<i>GJB2</i>	199 bp	2 ^o : 681 bp	320 bp	1,200 bp	26: 227 codones
<i>GJB6</i>	180 bp	1 ^o : 786 bp	180 bp	1,146 bp	30: 262 codones
2 : 6	+19 bp	-105 bp	+140 bp	+54 bp	- 35 codones

Tanto para las porciones pre-exón como para las post-exón, se hizo el análisis en ambas direcciones y separadamente: 5'→3' y viceversa, para conocer en un sentido y otro dónde había mayor diferencia. Los puntos de corte se nombraron pre-I y pre-F, y post-I y post-F según fuera el Inicio (I) o el final (F) de dichas secuencias pre y post exónicas, considerando que ambos genes son ORF (quedaron 19bp o 140bp sin comparación para ‘antes’ y ‘después’ de lo comparado) (Cuadro No. 6.5.2.)

Cuadro No. 6.5.2.

COMPARATIVA entre PROPORCIONES de CAMBIOS en REGIONES PRE Y POST-EXONICAS de *GJB2* y *GJB6*

MUTACION(ES)	PRE- (I)	PRE- (F)	z	p	-POST (T)	-POST (G)	z	p
SIN CAMBIOS	45 (0.25)	49 (0.27)	0.22	>0.05 n.s.	52 (0.29)	43 (0.24)	0.55	>0.05 n.s.
TRANSICION	39 (0.22)	43 (0.24)	0.22	>0.05 n.s.	38 (0.21)	54 (0.30)	0.90	>0.05 n.s.
TRANSVERSION	96 (0.53)	88 (0.49)	0.57	>0.05 n.s.	90 (0.50)	83 (0.46)	0.53	>0.05 n.s.
TOTALES	180 (1.00)	180 (1.00)			180 (1.00)	180 (1.00)		

La comparación tiene más fiel imagen de la conservación (ningún cambio en las posiciones, y menos *transversiones*) tomando a PRE-F y POS-T. Las *adyacencias* a las regiones exónicas son las más comparables entre sí, y las diferencias reales están más en las regiones post-exónicas (y por *transversiones*) (Cuadro No. 6.5.3.)

Cuadro No. 6.5.3.

COMPARATIVA ENTRE PORCIONES DE LOS GENES *GJB2* y *GJB6*

MUTACION(ES)	← PRE		EXON		POST →		proporciones	Media de a. + c.		proporciones
	a.		b.		c.		a. vs. c.			b. vs. (a. + c.)
SIN CAMBIOS	49	(0.27)	279	(0.41)	52	(0.29)	z= 0.22, p>0.05	50.5	(0.28)	z= 1.74, p>0.05
Por TRANSICION	43	(0.24)	219	(0.32)	38	(0.21)	z= 0.33, p>0.05	40.5	(0.23)	z= 1.14, p>0.05
Por TRANSVERSION	88	(0.49)	183	(0.27)	90	(0.50)	z= 0.14, p>0.05	89.0	(0.49)	z= 3.41, p<<0.01
TOTALES:	180	(1.00)	681	(1.00)	180	(1.00)		180.0		

Finalmente, para confirmar que lo analizado fue lo adecuado y que el codón de inicio tomado (posición #1, ATG para *Metionina*) es realmente el primero en la secuencia de ambos genes (punto de corte para comparación entre ambos), se comparó a este con otro (posición #34), y por otro punto de referencia al codón de paro o terminación de *Cx26* (TAA). Hay diferencias reales entre a.a. *idénticos* y *diferentes*, no entre los *similares* (Cuadro No. 6.5.4.).

Cuadro No. 6.5.4.

COMPARATIVA DE CONSERVACION en SECUENCIA Y HOMOLOGIA de AMINOACIDOS

CCxx	1ª Metionina (#1) →	2ª Metionina (#34) →	← Codón de Paro	2ª Met vs. Paro	Promedio (2ª Met + Paro)	1ª metionina Vs. Promedio
= a.a.	175 (0.771)	16 (0.070)	11 (0.048)	$z= 0.24$	14 (0.062)	$z= 5.91$
≈ a.a.	27 (0.119)	62 (0.273)	63 (0.278)	$z= 0.06$	62 (0.273)	$z= 1.60$
≠ a.a.	25 (0.110)	149 (0.656)	153 (0.674)	$z= 0.36$	151 (0.665)	$z= 5.05$
Total:	227 (1.000)	227 (0.999)	227 (1.000)	-----	227 (1.000)	-----

De las secuencias génicas publicadas y para comprender semejanzas y diferencias entre ambos “genes de la audición”, se hizo comparativa entre proporciones por tipo de mutaciones. Aunque en la porción traducible (exón) no hay cambios en $\frac{3}{4}$, sí los hay en las regiones PRE- y –POST exónicas (entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{3}$, con diferencias reales por cambios *transicionales*: $\frac{1}{3}$ vs. $\approx \frac{1}{4}$ y poco más de $\frac{1}{5}$); finalmente, los cambios en el exón debidos a *transversión* con casi $\frac{1}{7}$ en comparación a las regiones PRE- y –POST que son $\frac{1}{2}$; las diferencias son reales al igual que entre las porciones PRE- con exón, y con –POST (Cuadro No. 6.5.5.)

Cuadro No. 6.5.5.

MUTACIONES en REGIONES PRE-, EXON y –POST EXONES, entre GJB2 y GJB6

MUTACIONES	CAMBIO	A NTES DE		E XON		D ESPUES DE		A vs. D	A vs. E	E vs. D
		← Final del intrón		↓		Inmediato →	z	z	z	
	A > A	9	(0.18)	116	(0.23)	19	(0.37)	$z=1.00$	$z=0.34$	$z=1.31$
	C > C	10	(0.20)	117	(0.23)	11	(0.21)	$z=0.06$	$z=0.22$	$z=0.15$
	G > G	9	(0.18)	133	(0.26)	7	(0.13)	$z=0.28$	$z=0.54$	$z=0.78$
	T > T	21	(0.43)	138	(0.27)	15	(0.29)	$z=0.88$	$z=1.51$	$z=0.17$
I. NO (SIN CAMBIOS)	n= 4	49	(0.27)	504	(0.74)	52	(0.29)	$z=0.22$	$z=6.62$	$z=6.74$
	A > G	8	(0.19)	22 ^{CP}	(0.26)	10	(0.26)	$z=0.35$	$z=0.40$	$z=0.00$
	G > A	14	(0.325)	23	(0.27)	11	(0.29)	$z=0.18$	$z=0.36$	$z=0.13$
	C > T	9	(0.21)	22	(0.26)	9	(0.24)	$z=0.15$	$z=0.29$	$z=0.12$
	T > C	12	(0.28)	17	(0.20)	8	(0.21)	$z=0.35$	$z=0.16$	$z=0.06$
II. Por TRANSICION	n= 4	43	(0.24)	84	(0.12)	38	(0.21)	$z=0.33$	$z=1.74$	$z=0.13$
	A > C	8	(0.09)	13 ^{CP}	(0.14)	6	(0.07)	$z=0.13$	$z=0.39$	$z=0.16$
	A > T	11	(0.125)	7	(0.08)	18	(0.20)	$z=0.54$	$z=0.30$	$z=0.60$
	C > A	10	(0.11)	15	(0.16)	17	(0.19)	$z=0.55$	$z=0.36$	$z=0.21$
	C > G	7	(0.19)	20	(0.21)	10	(0.11)	$z=0.57$	$z=0.11$	$z=0.67$
	G > C	14	(0.16)	14	(0.15)	9	(0.10)	$z=0.40$	$z=0.07$	$z=0.36$
	G > T	10	(0.11)	11	(0.12)	14	(0.16)	$z=0.36$	$z=0.07$	$z=0.29$
	T > A	17	(0.19)	5 ^{CP}	(0.05)	12	(0.13)	$z=0.43$	$z=2.75$	$z=0.47$
	T > G	11	(0.125)	8	(0.09)	4	(0.04)	$z=0.49$	$z=0.22$	$z=0.31$
III. Por TRANSVERSION	n= 8	88	(0.49)	93	(0.14)	90	(0.50)	$z=0.13$	$z=5.07$	$z=5.22$
TOTALES:	-	180	(1.000)	681	(1.00)	180	(1.000)			
Comparativa entre proporciones:		I vs. II : $z= 0.33$		I vs. II : $z= 11.07$		I vs. II : $z= 0.86$		$z_{crit}= 3.15$ por ajuste de Bonferroni		
		II vs. III: $z=2.73$		II vs. III: $z= 0.06$		II vs. III: $z= 3.06$				
		I vs. III: $z=2.51$		I vs. III: $z=11.15$		I vs. III: $z= 2.44$				

^{CP}: ‘Codón de Paro’ incluido (678bp del exón, + 3bp del codón deparar).

Así, se destacan las mutaciones por transversión como más relevantes y la región I (o PRE-) como *definitoria*. También, que la frecuencia de mutaciones por transición o por transversión es casi la misma en la región exónica traducible (0.12 y 0.14) y que esta misma región está altamente conservada (0.74). Entre exones de ambos genes las proporciones de transversiones tienen diferencias reales ($z=3.41, p<0.01$); no así las porciones sin cambios ni transiciones ($z=1.74$ y $z=1.14, p>0.05, n.s.$)

6.5.2. MUTACIONES EN LA SECUENCIA EXONICA de GJB2

De las N=173 mutaciones contabilizadas por este análisis, el 48% (n=83) son por *transición* y 52% (n=90) por *transversión*: las primeras sobre todo en las porciones IC2 y EC2 de la Cx26 y las segundas en la porción IC2 ‘acumulándose’ ambos tipos en EC2 (Cuadro No. 6.5.6.):

Cuadro No. 6.5.6.

TIPO de MUTACION* en GJB2 Y REGIONES de Conexina 26

REGION PROTEICA	IC1: 1-18	TM1: 19-40	EC1: 41-75	TM2: 76-96	IC2: 97-132	TM3: 133-159	EC2: 160-189	TM4: 190-215	IC3: 216-226	Σ :	PROP.
Transiciones	0	7	11	3	16	10	16	12	8	83	0.4798
Props.	0.00	0.08	0.13	0.04	0.19	0.12	0.19	0.14	0.10	0.99	
Transversiones	6	7	11	5	19	6	17	12	7	90	0.5202
Props.	0.07	0.08	0.12	0.06	0.21	0.07	0.19	0.13	0.08	1.01	
TOTALES	6	14	22	8	35	16	33	24	15	173	1.0000
Props.	0.03	0.08	0.13	0.05	0.20	0.09	0.19	0.14	0.09	1.00	•

*: En comparación a la secuencia traducible del gen GJB6, en las mismas regiones.

Considerando además del *tipo*, la cantidad y posición donde las mutaciones tienen lugar, poco más de ⅓ de los sitios de Cx26 no muestran mutación alguna; de los que muestran cambios, casi ¾ tiene una *sola* mutación (más de ⅓ de ellas en 3ª posición), poco más de ⅕ dos mutaciones y casi ⅙ tres mutaciones. Las *transiciones* son más que la mitad (54.48%) (Cuadro No. 6.5.7.)

Cuadro No. 6.5.7.

FRECUENCIA DE MUTACIONES Y POSICIONES EN GJB2 vs. GJB6*

MUTACIONES y posiciones:	UNA			DOS			TRES	NADA	TOTALES
	1ª	2ª	3ª	1ª + 2ª	2ª + 3ª	1ª + 3ª	1ª + 2ª + 3ª		
TRANSICION	4	5	46	-	2	2	1	-	55 + 0 + 4 + 4 + 3 + 7 = 73
TRANSVERSION	10	1	34	-	6	5	2	-	45 + 0 + 2 + 4 + 5 + 5 = 61
AMBAS*	-	-	-	2	4	5	4 (+1)	-	134
NINGUNA	-	-	-	-	-	-	-	93 ^{+CP}	+93
Σ de 2 y 3	11 (+1)	10 (+1)	13 (+1)	-	-	-	-	-	-
TOTALES:	25	16	93	-	-	-	-	93^{+CP}	227
Proporciones:	0.11	0.07	0.41	-	-	-	-	0.41	1.00
En mutaciones:	0.187	0.119	0.694	-	-	-	-	-	1.000

MUTACIONES	UNA	DOS			TRES	N	%
		1ª + 2ª	2ª + 3ª	1ª + 3ª			
POR TRANSICION	55	2	4	5	7	73	54.48%
POR TRANSVERSION	45	2	4	5	5	61	45.52%
TOTALES:	100	22			12	134	100.00%
Proporciones:	0.746	0.164			0.090	1.000	•

*: La secuencia comparada de exones, a partir del codón de llamado para metionina (Metó M: ATG). ^{+CP}: Incluye codones de paro. Las mutaciones referidas entre paréntesis (“+1”) están en GJB6.

Así, de lo que fuese posible “encontrar” como causal de sordera neurosensorial no sindrómica, se esperaría que hubiese más *transiciones* que *transversiones*, y de ellas, en una sola posición (principalmente en la 3ª).

Se encontraron N=12 mutaciones (aunque son n=11 “solas”, pues la c.91 T>A se encontró siempre asociada a la c.250 G>A por lo que se considera *dimutación* en *cis* compuesta por una *transversión* y una *transición*, y porque además, la última también se le encuentra “sola”). De lo comparable, pues hubo una delección, fueron n=6/10 (0.60) *transiciones* y n=4/10 (0.40) *transversiones*, todas en una sola posición (n=5 en 1ª posición, n=3 en 2ª posición y n=2 en 3ª posición).

6.5.3. MUTACIONES ENCONTRADAS EN ESTE ESTUDIO

6.5.3.1. MUTACIONES ENCONTRADAS EN EL GEN *GJB2*

Con el análisis previo pueden ponderarse mejor lo encontrado: hubo poca variedad en *GJB2* (un caso con *delGJB6*, publicado en Ref. No. 113), y principalmente en la porción TM1 de Cx26 (donde se ubica sólo el 8% de las mutaciones) (Cuadros Nos. 6.5.6. y 6.5.8.)

Cuadro No. 6.5.8.

MUTACIONES EN *GJB2* ENCONTRADAS EN ESTE y otros ESTUDIO(S) del HGM, POSICIONES CATENARIAS Y REGIONES PROTEICAS DE *CONEXINA 26* AFECTADAS

REGION PROTEICA	IC1: 1-18	TM1: 19-40	EC1: 41-75	TM2: 76-96	IC2: 97-132	TM3: 133-159	EC2: 160-189	TM4: 190-215	IC3: 216-226	Σ :
<i>Delección</i>	<i>del35G</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Transición (Ts)</i>	G12D(2 ^o)	V27I(1 ^o)	W44*(3 ^o) V63A(2 ^o)	V84M(1 ^o)	-	-	-	-	-	5
<i>Transversión (Tv)</i>	-	S19R(3 ^o) F31I (1 ^o) R32S(1 ^o)	-	-	-	-	-	-	-	3
<i>También en Otros estudios HGM</i>	-	M34T(2 ^o)	E47*(1 ^o)	-	-	R143W(1 ^o)	-	-	-	3

HGM: Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' de México D.F., SSA

Enseguida, un RESUMEN de las N=12 mutaciones en *GJB2*, las sustituciones de a.a. en la estructura primaria de Cx26 y la cantidad de alelos por mutación, portados por casos/familias de donde se obtuvieron las *frecuencias alélicas* (Cuadro No. 6.5.9.); Sonora se sustituyó por los n=31 casos del SG-HGM (ver 'Metodología', pag. 48).

Las frecuencias varían si se consideran exclusivamente las entidades federativas o las N=95 familias (consideradas como tales los casos del Hospital General de México). Para mayores detalles por *caso, familia y entidad federativa*, en páginas siguientes y Anexo 10.4.5.5.

Cuadro No. 6.5.9.

FRECUENCIAS Y TIPO DE MUTACIONES ALELICAS EN DISTINTAS REGIONES PROTEICAS

ENTIDAD FEDERATIVA	CASOS/ FAMS.	'n' ALELOS	MUTACIONES EN EL GEN <i>GJB2</i>											DIMUTACION [p.31/p.84]	Wt
			c.35 delG	c.35 G>A	c.57 C>A	c.79 G>A	c.91 T>A	c.94 C>A	c.101 T>C	c.132 G>A	c.139 G>T	c.188 T>C	c.250 G>A		
			p.f5	p.G12D	p.S19R	p.V27I	p.F31I	p.R32S	p.M34T	p.W44*	p.E47*	p.V63A	p.V84M		
Michoacán	21	42	12	-	-	7	-	1	-	-	-	-	5	-	17
Sonora	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Durango	15	30	3	-	-	5	1	-	-	-	-	-	13	[1]	8
Coahuila	12	24	8	2	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	7
Tamaulipas	16	32	3	-	-	2	9	-	-	1	-	-	17	[9]	0
Sumatoria:	64	128	26	2	-	21	10	1	-	1	-	-	35	[10]	32
<i>Props.</i>		0.67	0.203	0.016	0.000	0.164	0.078	0.008	0.000	0.008	0.000	0.000	0.273	[0.078]	0.250
SG - HGM	31	62	15	-	2	3	-	-	1	-	1	1	-	-	39
<i>Props.</i>		0.33	0.242	-	0.032	0.048	-	-	0.016	0.000	0.016	0.016	0.000	0.000	0.639
TODOS:	95	190	41	2	2	24	10	1	1	1	1	1	35	[10]	71
<i>Props.</i>		1.000	0.216	0.011	0.011	0.126	0.053	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.184	[0.053]	0.374

REGIONES PROTEICAS DE LA *CONEXINA 26*:

IC1

TM1

EC1

TM2

SG - HGM: Servicio de Genética del Hospital general de México 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA. Wt: 'Wild type'; alelos silvestres o sin mutación

6.5.3.1.1. PRIMERA REGION INTRACELULAR (IC1) n=18 aminoácidos [Codones #1 a #18]: 1 ácido, 2 básicos, 9 polares sin carga y 6 no polares.

PORCION DE LA PROTEINA	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TRANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TRANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TRANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TRANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
------------------------	------------------------------------	--------------------------------	------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

En general, las regiones *intracitoplásmicas* [en comparación con Conexina 30 (Cx30) y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las que tienen el segundo lugar en codones conservados (29/250: 0.12), principalmente en a.a. ácidos, básicos y polares sin carga; también en homónimos (15/250: 0.06) por a.a. básicos y ácidos; el segundo en sinónimos (10/250: 0.04) también por básicos y ácidos; y el primer lugar en antónimos (22/250: 0.09) por básicos y polares sin carga.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #1 a #18:

Templete→	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ADN <i>GJB2</i>	A T G G A T T G G G G C A C G C T G C A G A C G A C G A T C C T G G G G G G T											
ADN <i>GJB6</i>	A T G G A T T G G G G C A C G C T G C A C A C T T T C A T C G G G G G G T											
aminoácido	Met	Asp	Trp	Gly	Thr	Leu	Gln	Thr	Ile	Leu	Gly	Gly
aminoácido	Met	Asp	Trp	Gly	Thr	Leu	His	Thr	Phe	Ile	Gly	Gly
Símbolo	M	D	W	G	T	L	Q	T	I	L	G	G
Símbolo	M	D	W	G	T	L	H	T	F	I	G	G

Templete→	13	14	15	16	17	18
ADN <i>GJB2</i>	G T G A A C A A A C A C T C C A C C					
ADN <i>GJB6</i>	G T C A A C A A A C A C T C C A C C					
aminoácido	Val	Asn	Lys	His	Ser	Thr
aminoácido	Val	Asn	Lys	His	Ser	Thr
Símbolo	V	N	K	H	S	T
Símbolo	V	N	K	H	S	T

En lo particular, esta primera región intracitoplásmica (IC1) es la que tiene mayor conservación: muestra 13/18 (0.72) a.a. conservados, principalmente en los a.a. ácidos y básicos; tiene 2/18 (0.11) homónimos y otros tantos sinónimos, excepto en a.a. polares sin carga; y 1/18 antónimo (0.06) mutado en 3ª posición por *transversión* (*Tv*) en el codón 7; en el resto, la “funcionalidad” (considerando al tipo de a.a., en codones 9, 10 y 13) es semejante a la de la *Cx30*. En esta región solo hay *Tv* (frecuencia de 0.22)]. En esta región IC1 se detectaron dos mutaciones: una deleción de una Guanina con corrimiento de lectura posterior (*c.35delG*), y otra en 2ª posición por *transición* (*Ts*) *c.35G>A*, *p.G12D* con efecto autosómico dominante (en esta región no hay *Ts*).

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA PRIMERA REGION INTRA – CELULAR de la Cx26:

Templado→	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ADN	A T G G A T T G G G G C A C G C T G C A G A C G A C G A T C C T G G G G G G T											
RNA _m →	U A C C C U A A A C C C C G U G C G A C C G U C U G C U U G C C C C C C C A											
anticodón→	A U G G A U U G G G G C A C G C U G C A G A C G A U C C U C G G G G G C U											
aminoácido	Met	Asp	Trp	Gly	Thr	Leu	Gln	Thr	Ile	Leu	Gly	Gly
símbolo	M	D	W	G	T	L	Q	T	I	L	G	G

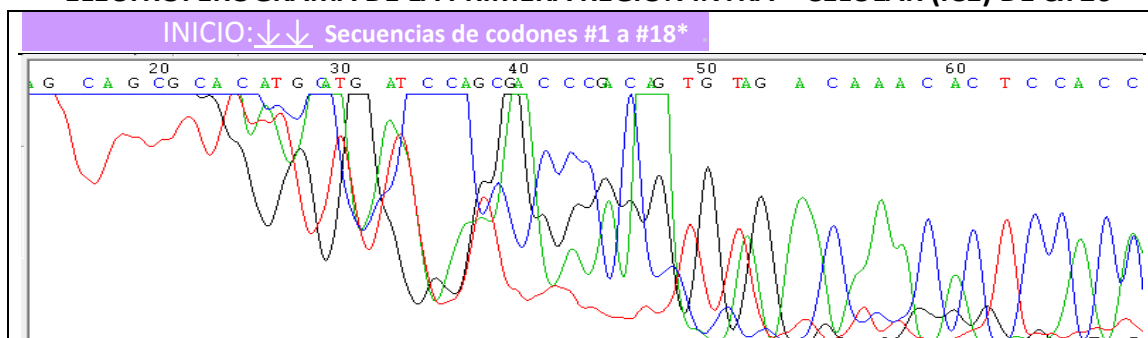
Templado→	13	14	15	16	17	18
ADN	G T G A A C A A A C A C T C C A C C					
RNA _m →	C A C U U G U U G U G A G G U G G					
anticodón→	G U G A A C A A A C A C U C C A C C					
aminoácido	Val	Asn	Lys	His	Ser	Thr
símbolo	V	N	K	H	S	T

REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	----------

Gráfica No. 6.5.1.

ELECTROFEROGRAMA DE LA PRIMERA REGION INTRA – CELULAR (IC1) DE Cx 26



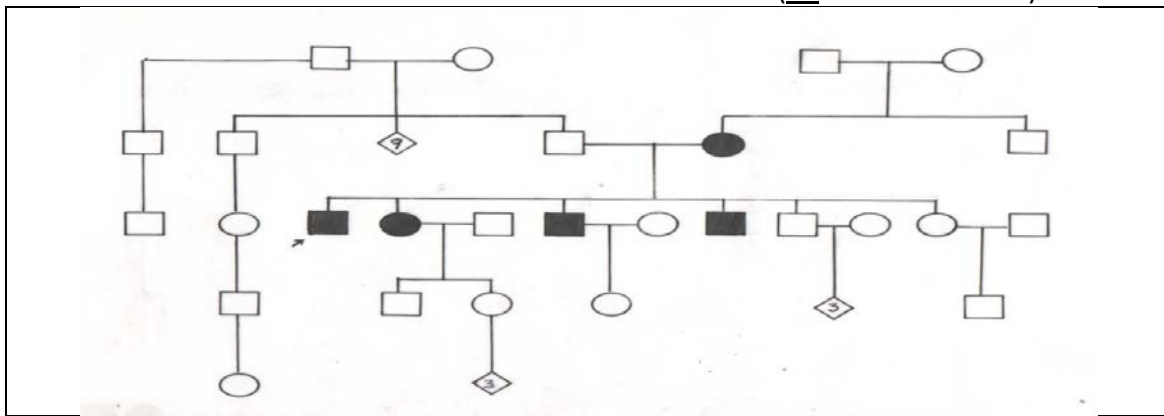
*: El codón de inicio es ATG (#1); el #18 es ACC; al principio y hasta el #14 aparecen encimadas algunas bases (ver letras).

No. 1: MUTACION *c.35delG*, *deleción* con corrimiento de lectura: Consiste en una pérdida o *deleción* de *Guanina* en posiciones 30 – 35 con corrimiento del marco de lectura (*frameshift*), que afecta a la primera región intracelular (IC1) de la proteína; fue descrita inicialmente en 1997 por Zelante et al. como ‘gen candidato’ a 5cM entre D13S141 y D13S232 (Refs. Nos. 20 y 60) (Figura Nos. 6.5.3.)

Se detectó en n=13 familias (14/95: 0.14, 1 de cada 7) en los estados de Michoacán (Fams. Nos. 1, 4, 6, 7, 11 y 15); Durango (Fams. Nos. 23, 26 y 36); Coahuila (Fam. No. 53 y 54); y Tamaulipas (Fams. 43 y 50) a diferentes frecuencias (28%, 8%, 7% y 7% respectivamente) lo que revela las semejanzas y diferencias entre entidades norteañas y de éstas con el centro-occidente del país (donde es más frecuente) (Figura No. 6.5.4.) Fue la mutación más encontrada, con *frecuencia génica de f.g.=0.216* El patrón clínico de herencia que se le ha descrito es *autosómico recesivo*, como se le detectó (Figura No. 6.5.2.)

Figura No. 6.5.2.

PATRON DE HERENCIA AUTOSOMICO RECESIVO (*no* es mitocondrial)



Familia No. 53 (Coahuila) donde el padre del *propositus* (fallecido), fue seguramente portador. No hay consanguinidad; *c.35delG*.

Esta *deleción* es frecuente en la mayoría de las poblaciones estudiadas, especialmente en las zonas mediterráneas, común en España y Francia, etc. y reconocida así desde hace muchos años (Carrasquillo et al, Denoyelle et al, Zelante et al, 1997; Estivill et al, Kelley et al, Lench et al, Scott et al, 1998; en Ref. No.60).

Cuadro No. 6.5.10.

c.35delG, p.G12Vfs*1 o 2

SECUENCIASCOTEJADAS:

Templado→	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ADN <i>NgJB2</i>	A C G A T C C T G G G G G G T G T G A A C A A A C A C								
ADN <i>GJB6</i>	A C T T T C A T C G G G G G G T G T C A A C A A A C A C								

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado→	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ADN	A C G A T C C T G G G G G G G T G T G A A C A A A C A C								
RNAm→	U G C U A G G A C C C C C C C A C A C U U G U U U G U G								
anticodón→	A C G A U C C U G G G G G G G U G U G A A C A A A C A C								
aminoácido	Thr	Ile	Leu	Gly	Gly	Val	Asn	Lys	His
símbolo	T	I	L	G	G	V	N	K	H



SECUENCIA MUTADA:

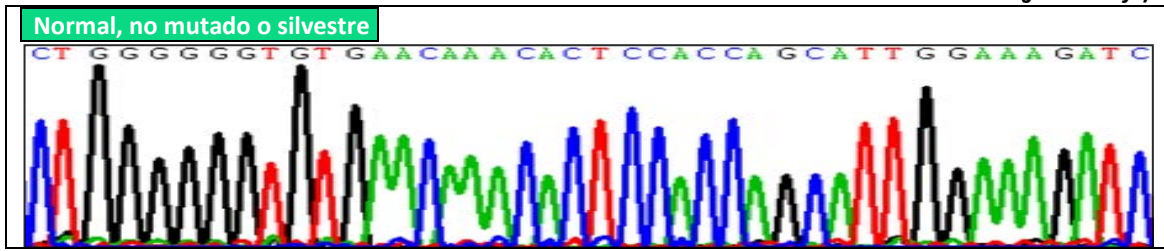
Templado→	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ADN	A C G A T C C T G G G G G G G T G T G A A C A A A C A C								
RNAm→	U G C U A G G A C C C C C C C A C A C U U G U U U G U G								
anticodón→	A C G A U C C U G G G G G G G U G U G A A C A A A C A C								
aminoácido	Thr	Ile	Leu	Gly	(Gly)	Val	Asn	Lys	His
símbolo	T	I	L	G	(G)	V	N	K	H

REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	----------

Figura No. 6.5.3.

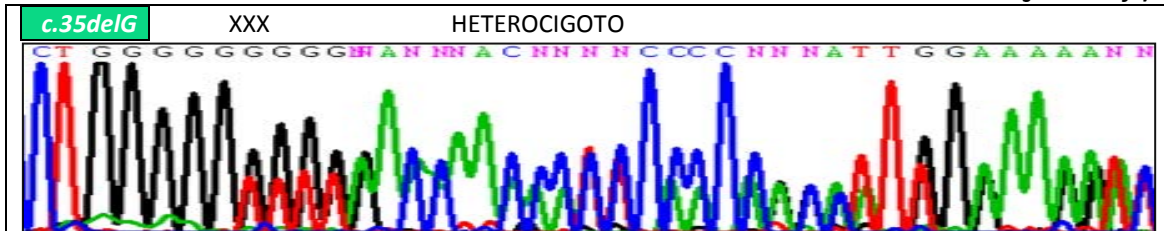
DELECIÓN DE UNA GUANINA EN SITIO No.35 CON CORRIMIENTO DE LECTURA POSTERIOR (*frameshift*)



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.



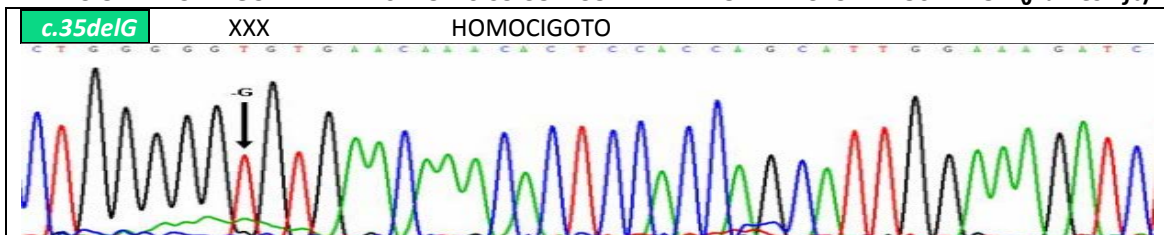
DELECIÓN DE UNA GUANINA EN SITIO No.35 CON CORRIMIENTO DE LECTURA POSTERIOR (*frameshift*)



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.



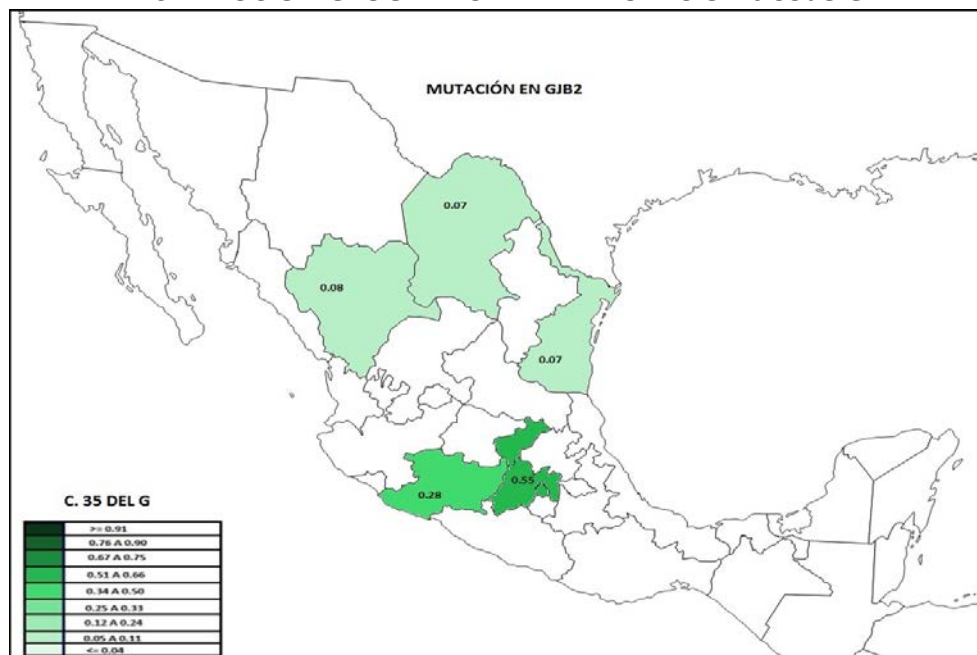
DELECIÓN DE UNA GUANINA EN SITIO No.35 CON CORRIMIENTO DE LECTURA POSTERIOR (*frameshift*)



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

Figura No. 6.5.4.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA MUTACIÓN *c.35delG*



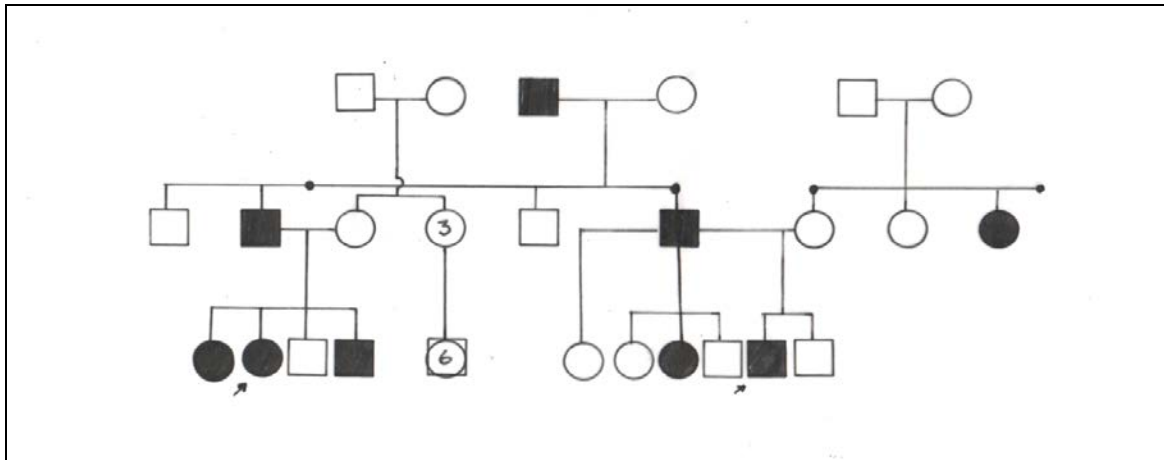
No. 2: MUTACION c.35 G>A, (p.G12D): Por *transición* (Ts), se produce un cambio de *Citosina* a *Timina* en la posición 35 afectando a la primera región intracelular (IC1) de la proteína Cx26 al llamar por una *Glicina* (a.a. polar sin carga) a un *Acido Aspártico* en el codón 12 (p.G12D); los codones de llamado transcripibles para *Glicina* son **GGT**, GGC, GGA y GGG y para el *Acido Aspártico* **GAT** y GAC; la transición ocurrió en 2ª posición.

Se detectó en 2 familias emparentadas patrilinealmente, del estado de Coahuila (Torreón). Es una de las mutaciones raras: 0.01 y la *frecuencia génica es de f.g.=0.006*

En la genealogía hay un claro patrón autosómico *dominante* con transmisión varón-varón (Figura No. 6.5.5.)

Figura No. 6.5.5.

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE en SORDERA NEUROSENSORIAL



FUENTE: Genealogías de las familias #54 y #55 de Torreón, Coahuila, con c.35G>A, p.G12D.

Cuadro No. 6.5.11.

c.35 G>A, p.G12D

SECUENCIASCOTEJADAS:

Templado→	8	9	10	11	12	13	14	15	16																		
AD NGJB2	A	C	G	A	T	C	C	T	G	G	G	G	G	T	G	T	G	A	A	C	A	A	A	C	A	C	
ADN GJB6	A	C	T	T	T	C	A	T	C	G	G	G	G	G	T	G	T	C	A	A	C	A	A	A	C	A	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	8	9	10	11	12	13	14	15	16																		
ADN	A	C	G	A	T	C	C	T	G	G	G	G	G	T	G	T	G	A	A	C	A	A	A	C	A	C	
RNAm →	U	G	C	U	A	G	G	A	C	C	C	C	C	C	A	C	U	U	G	U	U	U	G	U	G		
anticodón →	A	C	G	A	U	C	C	U	G	G	G	G	G	G	U	G	U	G	A	A	C	A	A	A	C	A	C
aminoácido	Thr		Ile		Leu		Gly			Gly		Val		Asn		Lys		His									
símbolo	T		I		L		G			G		V		N		K		H									



SECUENCIA MUTADA:

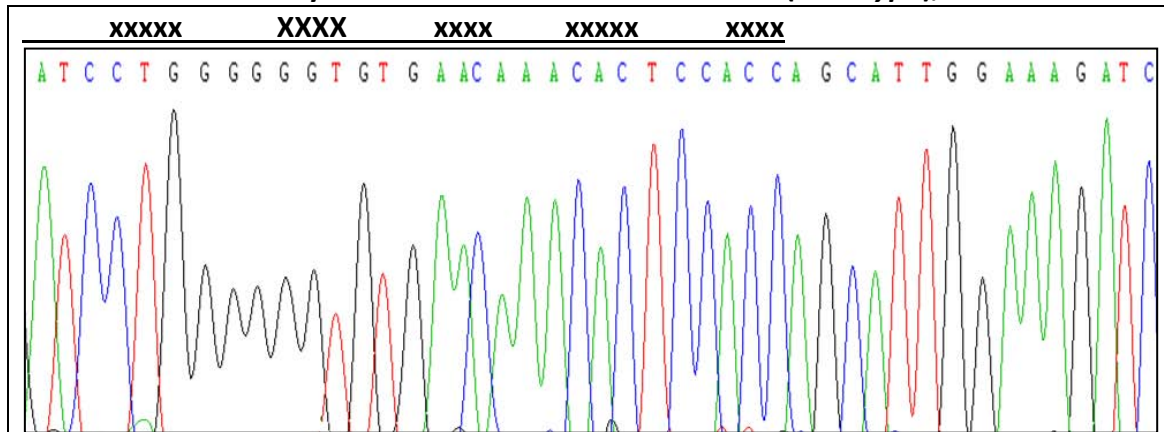
Templado →	8	9	10	11	12	13	14	15	16																		
ADN	A	C	G	A	T	C	C	T	G	G	G	G	G	A	T	G	T	G	A	A	C	A	A	A	C	A	C
RNAm →	U	G	C	U	A	G	G	A	C	C	C	C	C	U	A	C	A	C	U	U	G	U	U	U	G	U	G
anticodón →	A	C	G	A	U	C	C	U	G	G	G	G	G	A	U	G	U	G	A	A	C	A	A	A	C	A	C
aminoácido	Thr		Ile		Leu		Gly			Asp		Val		Asn		Lys		His									
símbolo	T		I		L		G			D		V		N		K		H									

REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	----------

Figura No. 6.5.6.

SECUENCIACION y codones DEL GEN SILVESTRE *GJB2* (Wild type), codón 33→



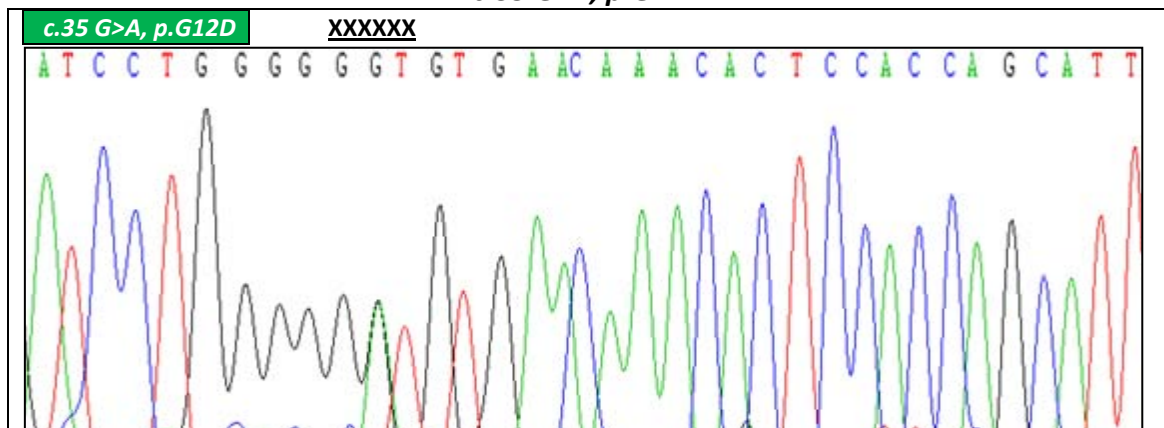
NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a los de las bases nitrogenadas.



Figura No. 6.5.7.

ELECTROFEROGRAMA DE MUTACION POR TRANSICION en 2ª posición:

c.35 G>A, p.G12D



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

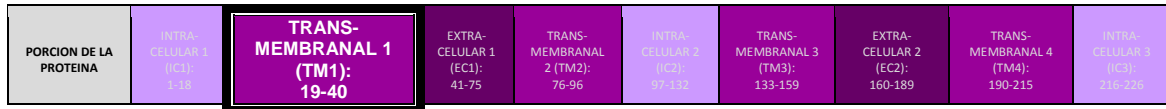
Esta es NUEVA MUTACION (se reportó en cartel #2025S del 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics at San Diego California USA, Sesión *Evolutionary and Population Genetics* 2014). En el año 2000 Rabionet et al. describieron la mutación *c.35G>T, p.G12V* (*Valina*, a.a. no polar sustituyendo a *Glicina*, a.a. polar sin carga) para el mismo sitio (en Ref. No. 60), pero ésta no tiene patrón hereditario autosómico dominante.

Este sitio "35" suele tener más deleciones (*c.35delG*, 1997 Zelante et al) que inserciones *c.ins35G* (1998, Estivill et al) (en Ref. No. 60) y esta nueva detección parece evidenciarlo como "hot spot" pues no solo hay corrimientos de lectura (*frameshift*) sino también mutaciones puntuales graves, al caso, por *transversión* G>A.

Mutaciones en *GJB2* con patrón autosómico dominante, se habían descrito cinco: 1.- Mutación por transición *c.101T>C, p.M34T* (Kelsell et al, 1997) con *queratoderma palmoplantar*, sin ella y aún en normo-oyentes por lo que se considera de penetrancia reducida; 2.- Mutación *c.132G>C, p.W44C* (Denoyelle et al, 1998); 3.- Mutación *c.131G>C, p.W44S* (Gasparini et al); 4.- Mutación *c.223C>T, p.R75W* (Richard et al, 1998) y 5.- Mutación *c.186G>C, p.D66H* (Maestrini et al, 1999)(en Ref. No. 60).

En esta región IC1 hay al menos otras trece mutaciones distintas (Ref. No. 60).

6.5.3.1.2. PRIMERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM1) n=22 aminoácidos
 [Codones #19 a #40]: ningún ácido, 2 básicos, 3 polares sin carga y 17 no polares.



En general, las regiones *transmembranales* [en comparación con Conexina 30 (Cx30) y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las que tienen el primer lugar en codones conservados (46/250: 0.18) principalmente en a.a. no polares; también en homónimos (35/250: 0.14) por a.a. no polares; *casí* sin sinónimos (11/117: 0.09) salvo en a.a. no polares; y el último lugar en antónimos (3/117: 0.03), por a.a. ácidos y polares sin carga.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #19 a #40:

Templete→	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ADNGJB2	A G C	A T T	G G A	A A G	A T C	T G G	C T C	A C C	G T C	C T C	T T C	A T T
ADNGJB6	A G C	A T C	G G G	A A G	G T G	T G G	A T C	A C A	G T C	A T C	T T T	A T T
aminoácido	Ser	Ile	Gly	Lys	Ile	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Phe	Ile
aminoácido	Ser	Ile	Gly	Lys	Val	Trp	Ile	Thr	Val	Ile	Phe	Ile
Símbolo	S	I	G	K	I	W	L	T	V	L	F	I
Símbolo	S	I	G	K	V	W	I	T	V	I	F	I

Templete→	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
ADNGJB2	T T T	C G C	A T T	A T G	A T C	C T C	G T T	T G T	G G C	T G C	A
ADNGJB6	T T C	C G A	G T C	A T G	A T C	C T C	G T G	G T G	G G C	T G C	C
aminoácido	Phe	Arg	Ile	Met	Ile	Leu	Val	Val	Ala	Ala	
aminoácido	Phe	Arg	Val	Met	Ile	Leu	Val	Val	Ala	Ala	
Símbolo	F	R	I	M	I	L	V	V	A	A	
Símbolo	F	R	V	M	I	L	V	V	A	A	

En lo particular, esta primera región transmembranal (TM1) es la que tiene mayor conservación: muestra 10/22 (0.45), 5º lugar en a.a. conservados, principalmente en los a.a. ácidos y básicos; tiene 8/22 (0.36), 7º lugar en homónimos; 4/22 (0.18), tercer lugar en sinónimos, excepto en a.a. polares sin carga; y ningún antónimo. Muestra siete *transiciones* (*Ts*: 0.06 en codones ##20, 21, 23, 29, 31 y 33) y otras tantas *transversiones* (*Tv*: 0.06 en codones ##23, 25, 26, 28, 32, 37 y 40); en el resto, la “funcionalidad” (considerando al *tipo* de a.a., en codones ##23, 25, 28 y 33) es semejante a la de la Cx30. En esta región la frecuencia de mutaciones *Ts* y *Tv* es 0.12].

Se detectaron cinco mutaciones: una *Ts* en 1ª posición del codón 27 (*c.79G>A, p.V27I*) y cuatro *Tv* en 3ª posición una (*c.57T>A, p.S19R*), dos en 1ª posición (*c.91T>A, p.F31I* y *c.94C>T, p.R32S*) y una en 2ª posición (*p.M34T*); ésta, ya detectada antes en el Servicio de Genética del Hospital General de México (Ref. No. 23).

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA PRIMERA REGION TRANS - MEMBRANAL de Cx26:

Templado→	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ADN	A G C	A T T	G G A	A A G	A T C	T G G	C T C	A C C	G T C	C T C	T T C	A T T
RNAm →	U C G	U A A	C C U	U U C	U A G	A C C	G A G	U G G	C A G	G A G	A A G	U A A
anticodón→	A G C	A U U	G G A	A A G	A U C	U G G	C U C	A C C	G U C	C U C	U U C	A U U
aminoácido	Ser	Ile	Gly	Lys	Ile	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Phe	Ile
símbolo	S	I	G	K	I	W	L	T	V	L	F	I

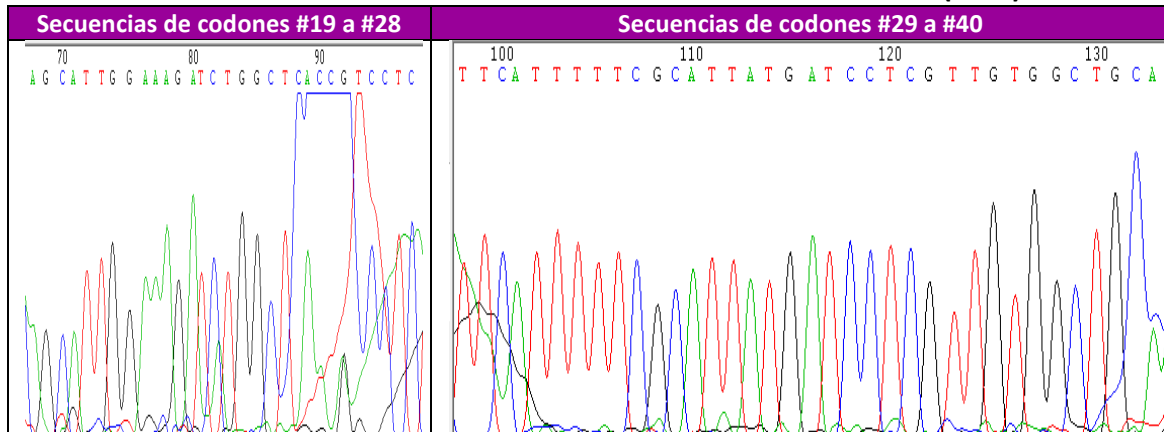
Templado→	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
ADN	T T T	C G C	A T T	A T G	A T C	C T C	G T T	T G T	G G C	T G C	A
RNAm →	A A A	G C G	U A A	U A C	U A G	G A G	C A A	C A C	C G A	C G A	U
anticodón→	U U U	C G C	A U U	A U C	A U C	C U C	G U U	G U G	G A U	G C A	U
aminoácido	Phe	Arg	Ile	Met	Ile	Leu	Val	Val	Ala	Ala	
símbolo	F	R	I	M	I	L	V	V	A	A	

REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	----------

Figura No. 6.5.8.

ELECTROFEROGRAMA DE LA PRIMERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM1) de Cx 26



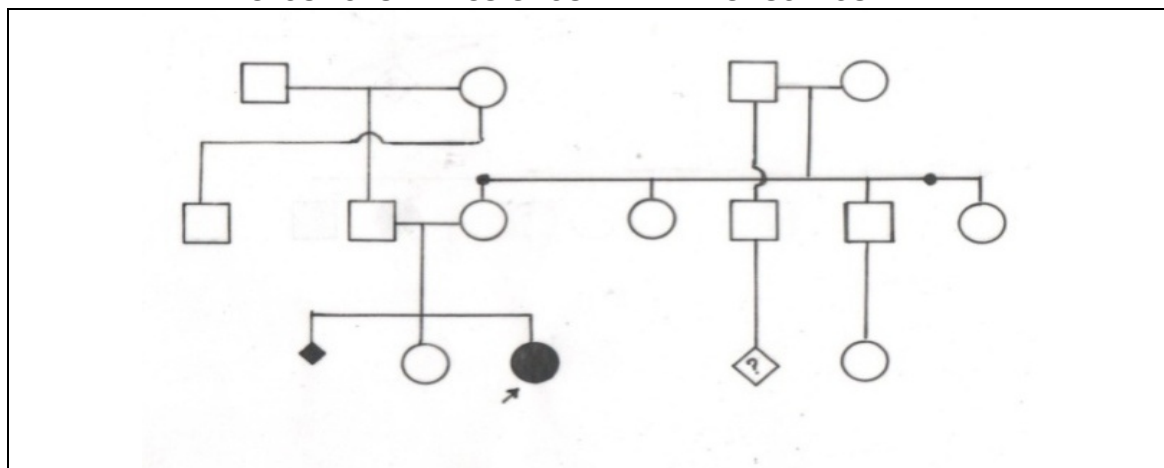
No. 3: MUTACION c.57 C>A (p.S19R): Por *transversión (Tv)*, se produce un cambio de Citosina a Adenina en la posición 57 afectando a la primera región transmembranal (TM1), justo al inicio de esta región (va de los codones 19 al 40), en la proteína Cx26 al llamar por una *Serina* (a.a. polar sin carga) a una *Arginina* (a.a. básico) en el codón57 (p.S19R); los codones transcribibles de llamado para *Serina* son AGC, AGT, TCA, TCT, TCC, TCG y para *Arginina* AGA, AGG, CGG, CGC; cambio por transición, en 3ª posición.

En el año 2000 Rabionet et al (en Ref. No. 60) reportaron la mutación también por *transversión (Tv)* c.56G>C, p.S19T (*Serina* a *Treonina*, ambos a.a. polares sin carga justo un sitio anterior a la presente); ésta es también NUEVA MUTACION donde pasa un a.a. polar sin carga (*Serina*) a uno básico (*Arginina*), al inicio de esta región TM1 (de lo más conservado dentro de lo conservado), proporcionándole al sitio esta mutación cierta alcalinidad (en la descrita por Rabionet no ocurre esto).

Se detectó en 2 casos heterocigotos, esporádicos no emparentados, del Distrito Federal (#5, #28); es 5ª en presencia (0.01); *frecuencia génica*=0.012 (Figura No. 6.5.9.)

Figura No. 6.5.9.

CASO ESPORADICO en SORDERA NEUROSENSORIAL



Fam. s/n del D.F., ancestros de Sonora, Durango, Tamaulipas y D.F. con c.57 C>A, p.S19R

Cuadro No. 6.5.12.

c.57 C>A, p. S19R

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado→	15	16	17	18	19	20	21	22	23																		
AD	A	A	A	C	A	C	T	C	C	A	C	C	A	G	C	A	T	T	G	G	A	A	A	G	A	T	C
NGJB2	A	A	A	C	A	C	T	C	C	A	C	C	A	G	C	A	T	T	G	G	A	A	A	G	A	T	C
ADN	A	A	A	C	A	C	T	C	C	A	C	C	A	G	C	A	T	T	G	G	A	A	A	G	A	T	C
GJB6	A	A	A	C	A	C	T	C	C	A	C	C	A	G	C	A	T	T	G	G	A	A	A	G	A	T	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado→	15	16	17	18	19	20	21	22	23																		
ADN	A	A	A	C	A	C	T	C	C	A	C	C	A	G	C	A	T	T	G	G	A	A	A	G	A	T	C
RNAm→	U	U	U	G	U	G	A	G	G	U	G	G	U	C	G	U	A	A	C	C	U	U	U	C	U	A	G
anticodón→	A	A	A	C	A	C	U	C	C	A	C	C	A	G	C	A	U	U	G	G	A	A	A	G	A	U	C
aminoácido	Lys		His		Ser		Thr		Ser		Ile		Gly		Lys		Ile										
símbolo	K		H		S		T		S		I		G		K		I										



SECUENCIA MUTADA:

Templado→	15	16	17	18	19	20	21	22	23																		
ADN	A	A	A	C	A	C	T	C	C	A	C	C	A	G	C	A	T	T	G	G	A	A	A	G	A	T	C
RNAm→	U	U	U	G	U	G	A	G	G	U	C	G	U	C	U	A	A	A	C	C	U	U	U	C	U	A	G
anticodón→	A	A	A	C	A	C	U	C	C	A	C	C	A	G	C	A	U	U	G	G	A	A	A	G	A	U	C
aminoácido	Lys		His		Ser		Thr		Arg		Ile		Gly		Lys		Ile										
símbolo	K		H		S		T		R		I		G		K		I										

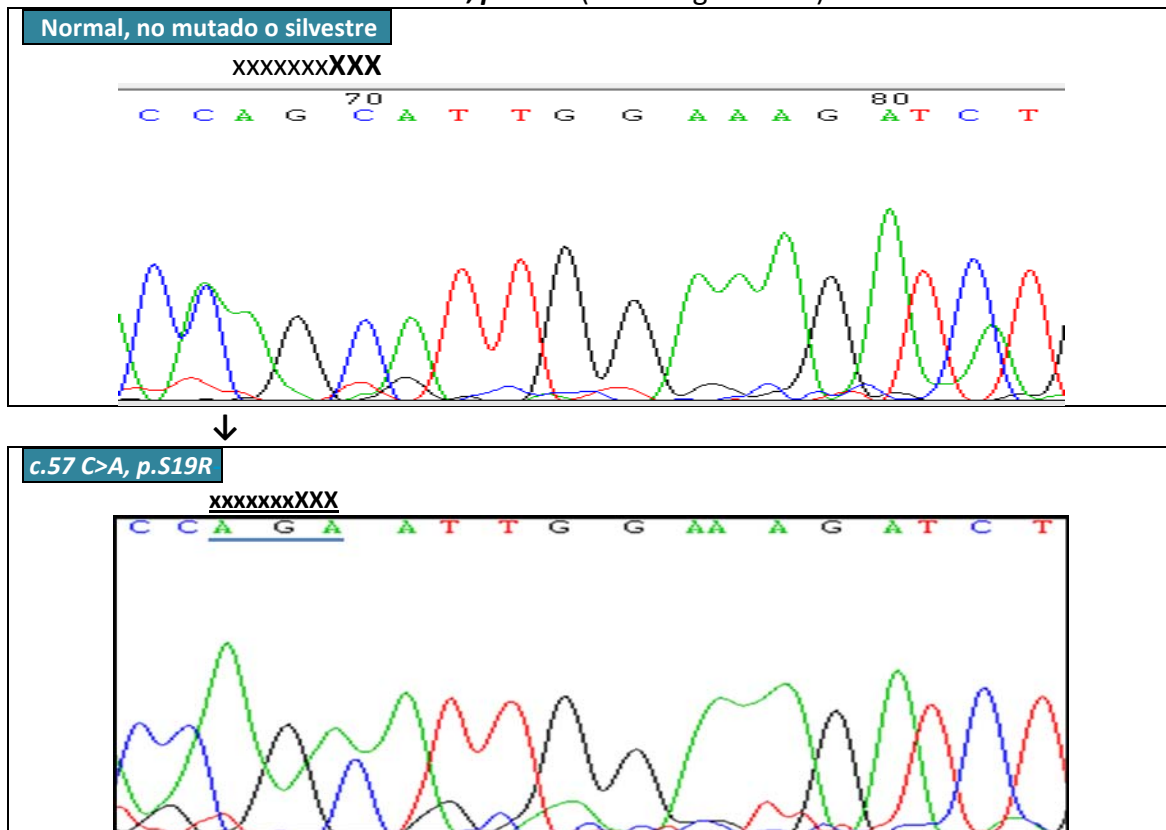
REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.10.

ELECTROFEROGRAMA DE MUTACION POR TRANSVERSION en 3ª posición:

c.57 C>A, p.S19R (inicio región TM1)



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a los de las bases nitrogenadas.

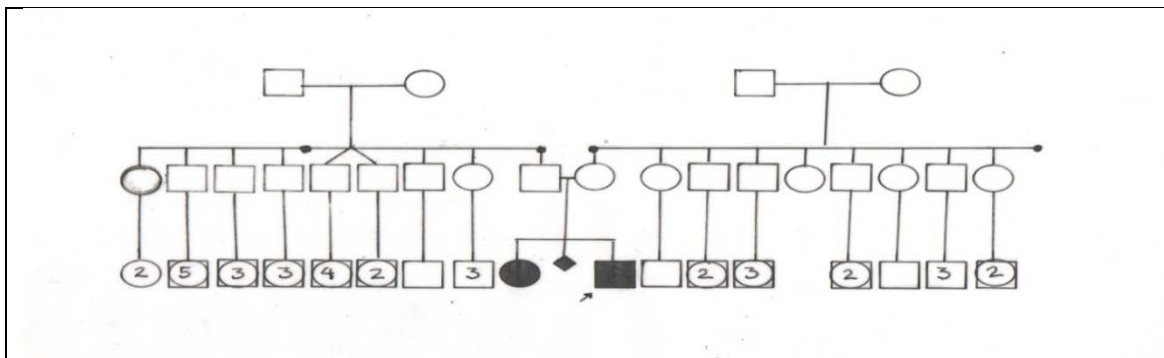
No. 4: MUTACION c.79 G>A (p.V27I): Por *transición*, se produce un cambio de *Guanina* a *Adenina* en la posición 79 afectando a la primera región transmembranal (TM1) en la Cx26 al llamar por una *Valina* (a.a. no polar) a una *Isoleucina* (a.a. no polar) en el codón 27 (p.V27I) (descrita en 1998 por Kelley et al; en Ref. No. 60). [Los codones transcribibles para *Valina* son GTT, GTG, GTC, GTG y para *Isoleucina* ATT, ATC, ATA; la transición ocurrió en 1ª posición]; la *frecuencia génica general es de f.g.=0.126*. Se ha descrito patrón *recesivo*; solo en una familia fue así; las demás, esporádicas (Figuras Nos. 6.5.11. y 6.5.12.)

Es la más ubicua y 3ª en frecuencia: se detectó en todas las entidades federativas (0.13); presente en 20 familias (20/95, 1 de cada 5) de Michoacán (Fams. Nos. 10, 12, 16, 19 y 21); Durango (Fams. Nos. 26, 27, 33 y 35), Coahuila (Fams. Nos. 57, 59, 62, 63 y 64), Tamaulipas (Fams. Nos. 37 y 42) y pacientes del HGM. Frecuencias 6% al 46% (13%, 6%, 46%, 11% y 10% respectivamente). Homo y heterocigotos.

En 2001 Pandya et al reportaron esta mutación por *transición*, asociada a otra mutación también por transición, la c.341A>G, p.E114G (V27I+E114G) afectando a las regiones TM1+IC2 (en Ref. No. 60). En este estudio se encontró como única esta mutación por transición, en pacientes de Michoacán, Durango y Coahuila; asociada a otra y a una *transversión* (c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M) en n=2 familias de Tamaulipas (Fams. Nos. 37 y 42) (Ver más adelante la “DIMUTACION SAN CARLOS”). La mutación c.79 G>A, p.V27I también se ha encontrado en Guatemala (Carranza CL, comunicación personal; nov. 2014).

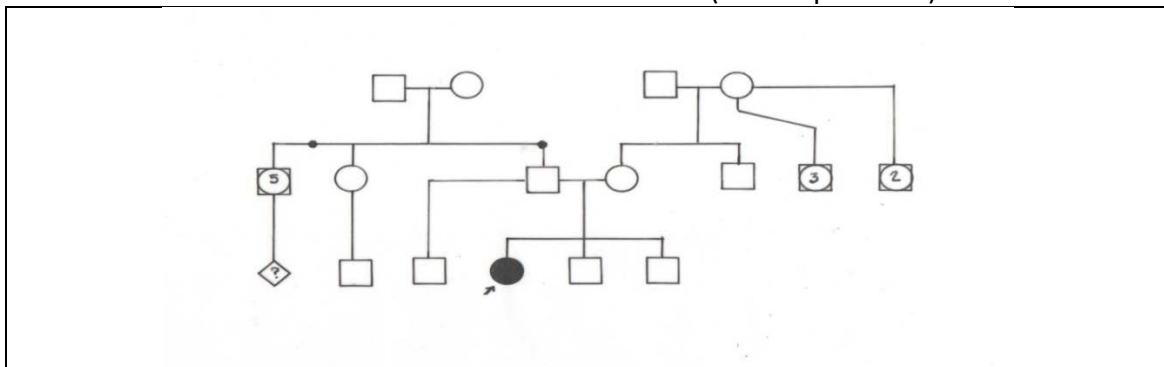
Figuras Nos. 6.5.11.y 6.5.12.

CASO CON PATRON AUTOSOMICO RECESIVO en SORDERA NEUROSENSORIAL



Genealogía Fam. #76S, c.79 G>A, p.V27I

SIN PATRON CLINICO DE HERENCIA (caso esporádico)



Genealogía Fam. #27D, esporádico c.79G>A, p.V27I

Cuadro No. 6.5.13.

c.79 G>A, p.V27I

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado →	23	24	25	26	27	28	29	30	31																		
AD NGJB2	A	T	C	T	G	G	C	T	C	A	C	C	G	T	C	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	T
ADN GJB6	G	T	G	T	G	G	A	T	C	A	C	A	G	T	C	A	T	C	T	T	T	A	T	T	T	T	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	23	24	25	26	27	28	29	30	31																		
ADN	A	T	C	T	G	G	C	T	C	A	C	C	G	T	C	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	T
RNAm →	U	A	G	A	C	C	G	A	G	U	G	G	C	A	G	G	A	G	A	A	G	U	A	A	A	A	A
anticodón →	A	U	C	U	G	G	C	U	C	A	C	C	G	U	C	C	U	C	U	U	C	A	U	U	U	U	U
aminoácido	Ile		Trp		Leu		Thr		Val		Leu		Phe		Ile		Phe										
símbolo	I		W		L		T		V		L		F		I		F										



SECUENCIA MUTADA:

Templado →	23	24	25	26	27	28	29	30	31																		
ADN	A	T	C	T	G	G	C	T	C	A	C	C	A	T	C	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	T
RNAm →	U	A	G	A	C	C	G	A	G	U	G	G	U	A	G	G	A	G	A	A	G	U	A	A	A	A	A
anticodón →	A	U	C	U	G	G	C	U	C	A	C	C	A	U	C	C	U	C	U	U	C	A	U	U	U	U	U
aminoácido	Ile		Trp		Leu		Thr		Ile		Leu		Phe		Ile		Phe										
símbolo	I		W		L		T		I		L		F		I		F										

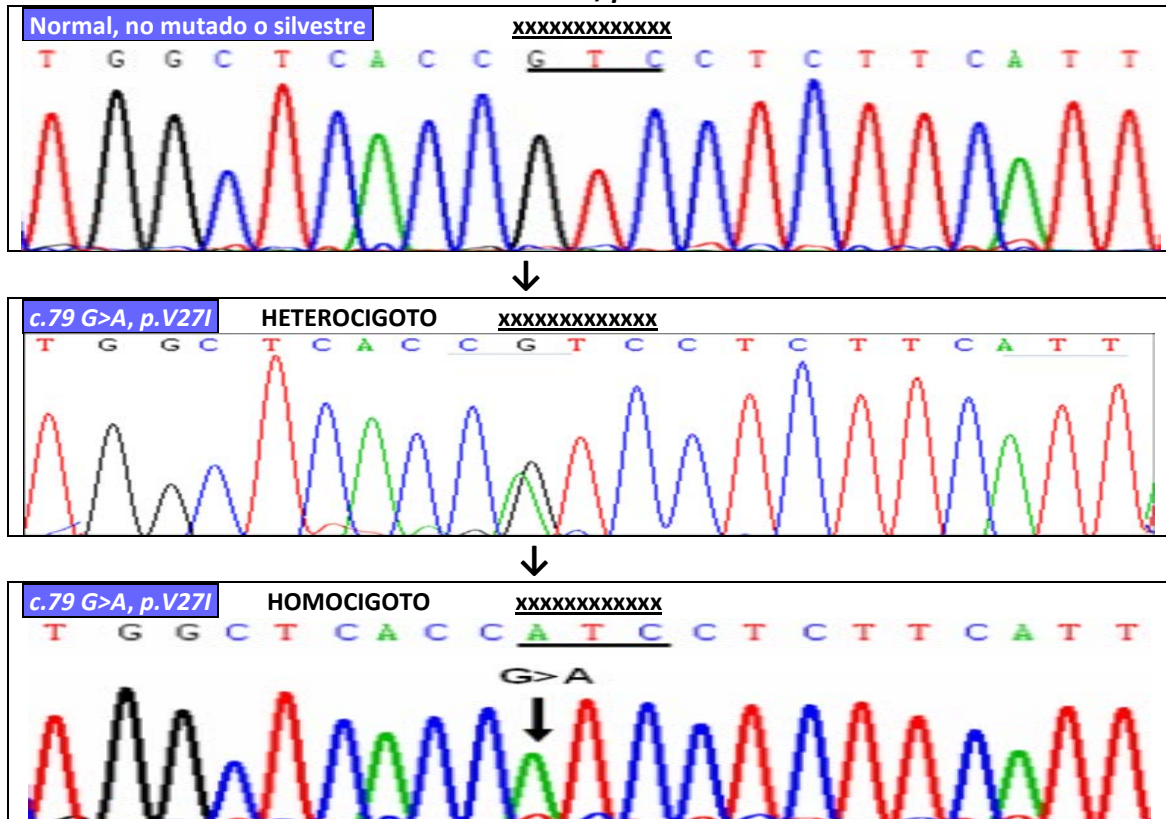
REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.13.

ELECTROFEROGRAMAS DE MUTACION POR TRANSICION en 1ª posición:

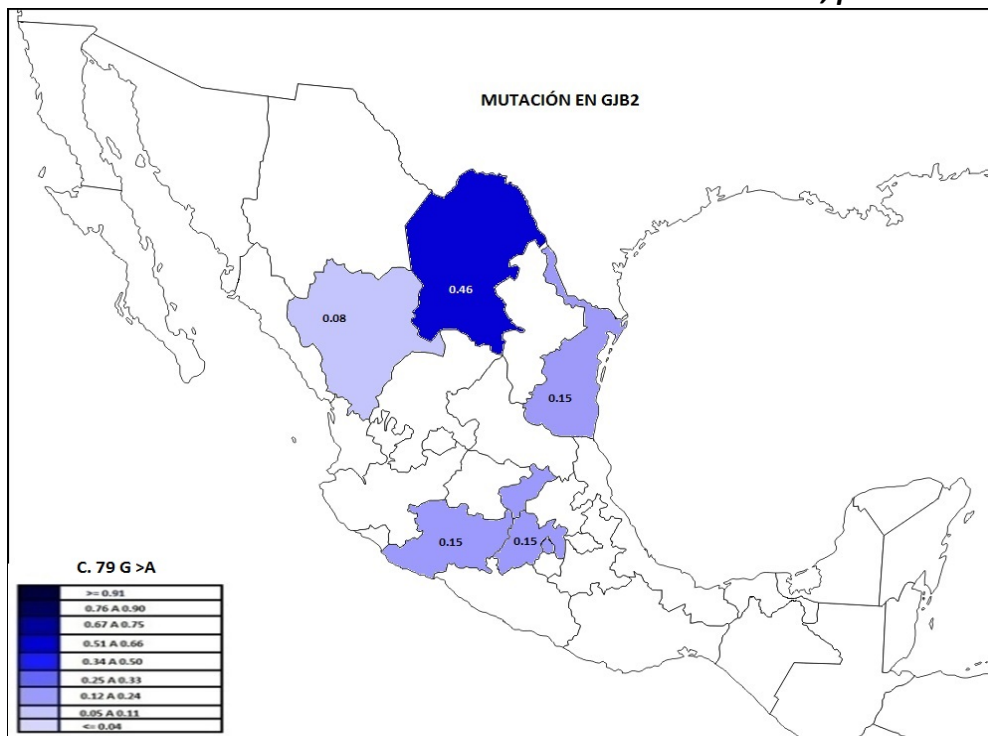
c.79 G>A, p.V27I



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

Figura No. 6.5.14.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA MUTACION c.79 G>A, p.V27I

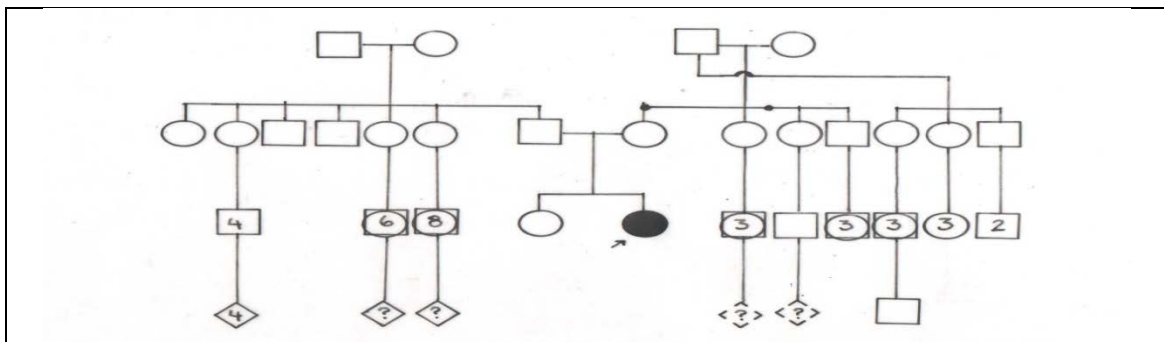


No. 5: MUTACION c.91 T>A (p.F31I): Por transversión en la posición 91, se produce un cambio de *Fenilalanina* (a.a. no polar) a *Isoleucina* (a.a. no polar) en el codón 31 de la Cx26 y afecta a la primera región transmembranal (TM1) de la proteína Cx26 [Los codones de llamado para *Fenilalanina* (*Phe* o *F*) son **A**AA y AAG; para *Isoleucina* (*Ile* o *I*) **T**AA, TAG y TAT. La transversión ocurrió en 1ª posición]; la *frecuencia génica general* es de 0.060 (Figuras Nos. 6.5.15. y 6.5.16.)

No se detectó 'sola' sino siempre con la mutación c.250 G>A, p.V84M en Durango (Fam. No. 28) y Tamaulipas (Fams. Nos. 37, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49 y 51); en total, 10/83 familias. Es la 4ª (0.11, poco más de 1 de cada 10) y solo dos familias con patrón recesivo (las demás, esporádicos); mayoritariamente en heterocigotos. Relevante pues podría *per se* actuar como 'dominante' y/o potenciar efecto de la otra.

Figura No. 6.5.15.

CASO "ESPORADICO" en SORDERA NEUROSENSORIAL



Fam. No. 46T: c.91 T>A, p.F31I [+ c.250G>A, p.V84M]

Cuadro No. 6.5.14.

c.91 T>A, p.F31I

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado →	27	28	29	30	31	32	33	34	35																			
AD NGJB2	G	T	C	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	
ADN GJB6	G	T	C	A	T	C	T	T	T	A	T	T	T	T	T	C	C	G	A	G	T	C	A	T	G	A	T	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	27	28	29	30	31	32	33	34	35																		
ADN	G	T	C	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C
RNAm →	C	A	G	G	A	G	A	A	G	U	A	A	A	A	A	G	C	G	U	A	A	U	A	C	U	A	G
anticodón →	G	U	C	C	U	C	U	U	C	A	U	U	A	U	U	C	G	C	A	U	U	A	U	G	A	U	C
aminoácido	Val	Leu	Phe	Ile	Phe	Arg	Ile	Met	Ile																		
símbolo	V	L	F	I	F	R	I	M	I																		



SECUENCIA MUTADA:

Templado →	27	28	29	30	31	32	33	34	35																		
ADN	G	T	C	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C
RNAm →	C	A	G	G	A	G	A	A	G	U	A	A	U	A	A	G	C	G	U	A	A	U	A	C	U	A	G
anticodón →	G	U	C	C	U	C	U	U	C	A	U	U	A	U	U	C	G	C	A	U	U	A	U	G	A	U	C
aminoácido	Val	Leu	Phe	Ile	Ile	Arg	Ile	Met	Ile																		
símbolo	V	L	F	I	I	R	I	M	I																		

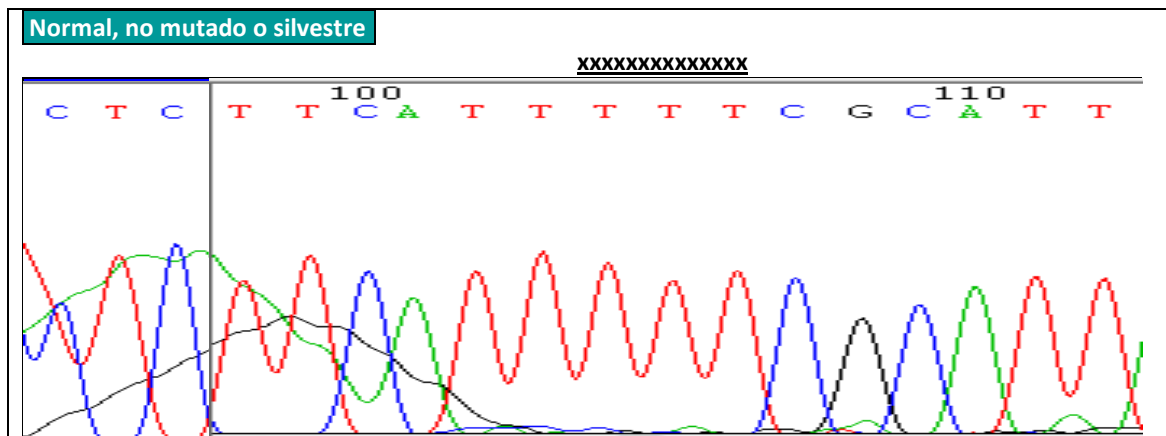
REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

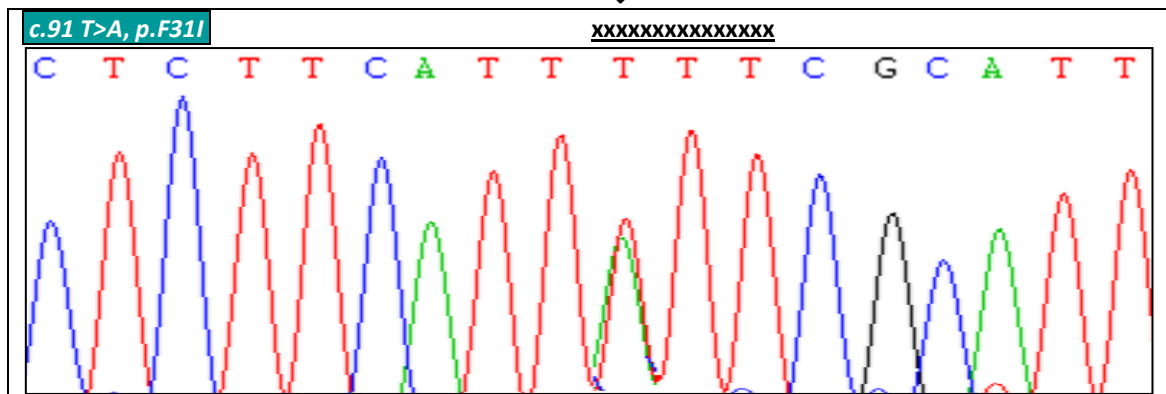
Figura No. 6.5.16.

ELECTROFEROGRAMA DE MUTACION POR TRANSVERSION en 1ª posición:

c.91 T>A, p.F31I



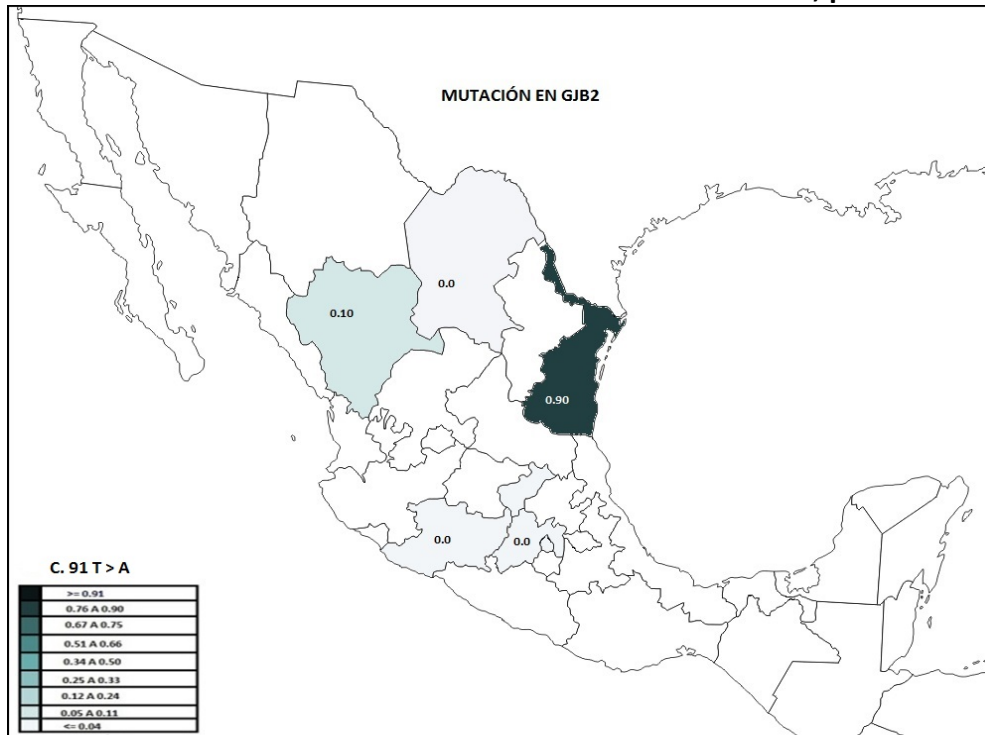
NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoroforos a las bases nitrogenadas.



Se encontró esta mutación en heterocigoto de una familia de Durango (No. 28) y en seis de Tamaulipas (Familias Nos. 41, 43, 46, 48, 49 y 51) asociada a la *transición* c.250 G>A, p.V84M; además, en otras n=2 de Tamaulipas (Familias Nos. 37 y 42) asociada además a la *transversión* c.79 G>A, p.V27I (+ c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M) y en otra más también de Tamaulipas, a la c.132 G>A, p.W44* (+ c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M).

Figura No. 6.5.17.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA MUTACION c.91 T>A, p.F31I*



*: ASOCIADA siempre a la mutación c.250 G>A, p.V84M.

No. 6: MUTACION c.94 C>A (p.R32S): Por *transversión* se produce un cambio en posición 94 que da por *Arginina* (a.a. básico) a *Serina* (a.a. polar sin carga) en el codón 32 de la Cx26 y afecta a la primera región transmembranal (TM1) de la proteína [Los codones de llamado para *Arginina* (*Arg* o *R*) son CGT, CGC, CGA, CGG, AGA y AGG; para *Serina* (*Ser* o *S*) TCT, TCC, TCA, TCG, AGT y AGC. La *transición* ocurrió en 1ª posición].

Se detectó en una sola familia (Fam. No. 13) de Maravatío Michoacán; es rara y la *frecuencia génica es de f.g.=0.006* Esta mutación por *transversión* también es NUEVA. Prasad et al (2000) reportaron la mutación por *transición* c.94 C>T, p.R32C; Mustapha et al (2001) la *transición* c.95 G>A, p.R32H y Yamuna et al (2003) la *transversión* c.95 G>T, p.R32L. Se han reportado solo otras dos mutaciones más (p.I20T y p.W24*) (Ref. No. 60), lo que remarca la gran conservación de esta región proteica. Este sitio se revela (como el sitio '35'), como ¿'hot spot'?

Cuadro No. 6.5.15.

c.94 C>A, p.R32S

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado →	28	29	30	31	32	33	34	35	36																		
AD	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	C	T	C	
NGJB2	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	C	T	C	
ADN	A	T	C	T	T	T	A	T	T	T	T	C	C	G	A	G	T	C	A	T	G	A	T	C	C	T	C
GJB6	A	T	C	T	T	T	A	T	T	T	T	C	C	G	A	G	T	C	A	T	G	A	T	C	C	T	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	28	29	30	31	32	33	34	35	36																		
ADN	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	C	T	C	
RNAm →	G	A	G	A	A	G	U	A	A	A	A	A	G	C	G	U	A	A	U	A	C	U	A	G	A	G	
anticodón →	C	U	C	U	U	C	A	U	U	U	U	U	A	G	C	A	U	U	A	U	G	A	U	C	C	U	C
aminoácido	Leu	Phe	Ile	Phe	Arg	Ile	Met	Ile	Met	Ile	Leu																
símbolo	L	F	I	F	R	I	M	I	M	I	L																



SECUENCIA MUTADA:

Templado →	28	29	30	31	32	33	34	35	36																		
ADN	C	T	C	T	T	C	A	T	T	T	T	A	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	C	T	C	
RNAm →	G	A	G	A	A	G	U	A	A	A	A	A	U	C	G	U	A	A	U	A	C	U	A	G	G	A	G
anticodón →	C	U	C	U	U	C	A	U	U	U	U	U	A	G	C	A	U	U	A	U	G	A	U	C	C	U	C
aminoácido	Leu	Phe	Ile	Phe	Ser	Ile	Met	Ile	Met	Ile	Leu																
símbolo	L	F	I	F	S	I	M	I	M	I	L																

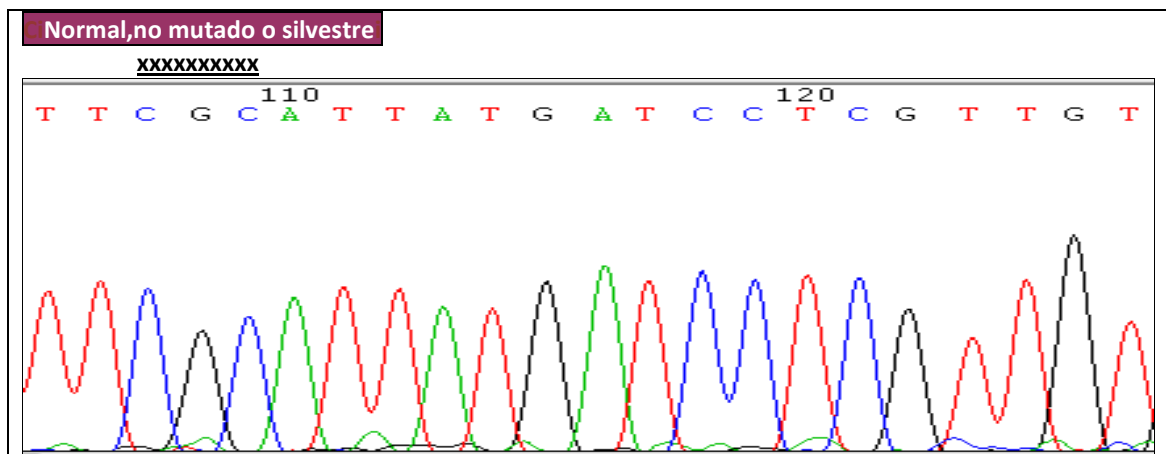
REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

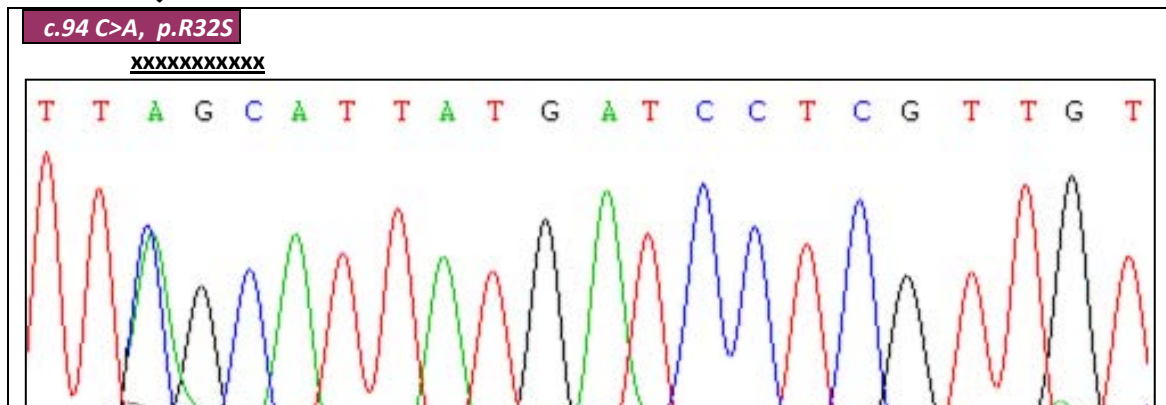
Figura No. 6.5.18.

ELECTROFEROGRAMA DE MUTACION POR TRANSVERSION en 1ª posición:

c.94 C>A, p.R32S



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoroforos a las bases nitrogenadas.



No. 7: MUTACION c.101 T>C (p.M34T): Se considera dominante. Por haberse detectado solo en un paciente (#1) procedente del estado de México [de los reclutados del HGM], sin mayor estudio familiar, se reporta esta *transición* con *frecuencia génica de 0.006* [esta misma mutación había sido detectada antes en el mismo Servicio de Genética del Hospital General de México (Ref. No. 23) en pacientes del estado de México, por lo que debe ser relativamente frecuente en esa entidad federativa]; reportada en “*Particular distribution of the GJB2/GJB6 gene mutations in Mexican population with hearing impairment*” Int. J. Ped. Otorhinolaryngol. 78 (2014); 1057-60 (Ref. No. 113).

Cuadro No. 6.5.16.

c.101 T>C, p.M34T

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado→	30	31	32	33	34	35	36	37	38																		
AD NGJB2	A	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	C	T	C	G	T	T	G	T	G	
ADN GJB6	A	T	T	T	T	C	C	G	A	G	T	C	A	T	G	A	T	C	C	T	C	G	T	G	G	T	G

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado→	30	31	32	33	34	35	36	37	38																		
ADN	A	T	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	T	G	A	T	C	C	T	C	G	T	T	G	T	G
RNAm→	U	A	A	A	A	A	G	C	G	U	A	A	U	A	C	U	A	G	G	A	G	C	A	A	C	A	C
anticodón→	A	U	U	U	U	U	C	G	C	A	U	U	A	U	G	A	U	C	C	U	C	G	U	U	G	U	G
aminoácido	Ile	Phe		Arg		Ile	Met		Ile	Leu		Val		Val													
símbolo	I	F		R		I	M		I	L		V		V													



SECUENCIA MUTADA:

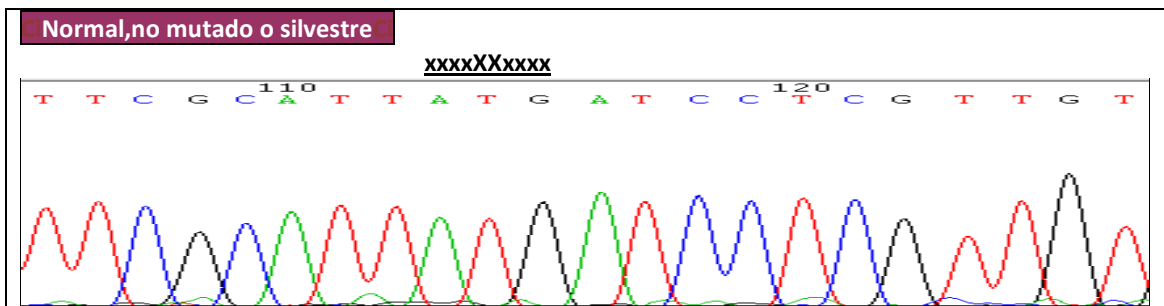
Templado→	30	31	32	33	34	35	36	37	38																		
ADN	A	T	T	T	T	T	C	G	C	A	T	T	A	C	G	A	T	C	C	T	C	G	T	T	G	T	G
RNAm→	U	A	A	A	A	A	G	C	G	U	A	A	U	G	C	U	A	G	G	A	G	C	A	A	C	A	C
anticodón→	A	U	U	U	U	U	C	G	C	A	U	U	A	C	G	A	U	C	C	U	C	G	U	U	G	U	G
aminoácido	Ile	Phe		Arg		Ile	Thr		Ile	Leu		Val		Val													
Símbolo	I	F		R		I	T		I	L		V		V													

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.19.

**ELECTROFEROGRAMA DE MUTACION POR TRANSVERSION en 1ª posición:
c.101 T>C, p.M34T**



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoroforos a las bases nitrogenadas.

No se muestra el electroferograma con la mutación referida, por estropicio.

6.5.3.1.3. PRIMERA REGION EXTRACELULAR (EC1) n=35 aminoácidos [Codones #41 a #75]: 5 ácidos, otros 5 básicos, 13 polares sin carga y 12 no polares.

PORCION DE LA PROTEINA	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TRANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TRANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TRANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TRANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
------------------------	-----------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

En general, las regiones *extracelulares* [en comparación con Conexina 30 (Cx30) y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las ‘medianamente conservadas’ y tienen el tercer lugar en codones conservados (25/250: 0.10), principalmente en a.a. ácidos; el segundo en homónimos (25/250: 0.10) por a.a. polares sin carga y ácidos; el último en sinónimos (6/250: 0.02) por no polares; y el segundo en antónimos (18/250: 0.07) por a.a. ácidos.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #41 a #75:

Templete→	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
ADNGJB2	A A G G A G G T G T G G G G A G A T G A G C A G G C C G A C T T T G T C											
ADNGJB6	C A G G A A G T G T G G G G T G A C G A G C A A G A G G A C T T C G T C											
aminoácido	Lys Glu Val Trp Gly Asp Gln Ala Asp Phe Val											
aminoácido	Gln Glu Val Trp Gly Asp Gln Glu Asp Phe Val											
Símbolo	K E V W G D E Q A D F V											
Símbolo	Q E V W G D E Q E D F V											

Templete→	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
ADNGJB2	T G C A A C A C C C T G C A G C C A G G C T G C A A G A A C G T G T G C											
ADNGJB6	T G C A A C A C A C T T G C A A C C G G A T G C A A A A T G G T G T G C											
aminoácido	Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys											
aminoácido	Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Met Val Cys											
Símbolo	C N T L Q P G C K N V C											
Símbolo	C N T L Q P G C K M V C											

Templete→	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
ADNGJB2	T A C G A T C A C T A C T T C C C C A T C T C C C A C A T C C C G G										
ADNGJB6	T A T G A C C A C T T T T T C C C G G T G T C C C A C A T C C C G G										
aminoácido	Tyr Asp His Tyr Phe Pro Ile Ser His Ile Arg										
aminoácido	Tyr Asp His Phe Phe Pro Val Ser His Ile Arg										
Símbolo	Y D H Y F P I S H I R										
Símbolo	Y D H F F P V S H I R										

En lo particular, esta primera región extracelular (EC1) muestra 17/35 (0.49), 3^{er} lugar en a.a. conservados, principalmente en los a.a. ácidos; tiene 13/35 (0.37), 5^o lugar en homónimos; 1/35 (0.03), 8^o lugar en sinónimos; y 4/35 (0.11), 5^o lugar en antónimos. Muestra siete *transiciones* (Ts: 0.07 en codones ##20, 21, 23, 29, 31 y 33) y otras tantas *transversiones* (Tv: 0.07 en codones ##23, 25, 26, 28, 32, 37 y 40); en los restantes diez codones hay conservación (semejante a Cx30). En esta región la frecuencia de mutaciones Ts y Tv es igual; la sumatoria da 0.13.

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA PRIMERA REGION EXTRA-CELULAR de Cx26:

Templado→	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
ADN	A A G G A G G T G T G G G G A G A T G A G C A G G C C G A C T T T G T C											
RNAm →	U U C C U C C A C A C C C C U C U A C U C G U C C G G C U G A A A C A G											
anticodón→	A A G G A G G U G U G G G A G A U G A G C A G G C C G A C U U U G U C											
aminoácido	Lys Glu Val Trp Gly Asp Gln Ala Asp Phe Val											
símbolo	K E V W G D E Q A D F V											

Templado→	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
ADN	T G C A A C A C C C T G C A G C C A G G C T G C A A G A A C G T G T G C											
RNAm →	A C G U U G U G G G A C G U C G G U C C G A C G U U C U U G C A C A C G											
anticodón→	U G C A A C A C C C U G C A A G C C A G G C U G C A A G A A C G U G U G C											
aminoácido	Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys											
símbolo	C N T L Q P G C K N V C											

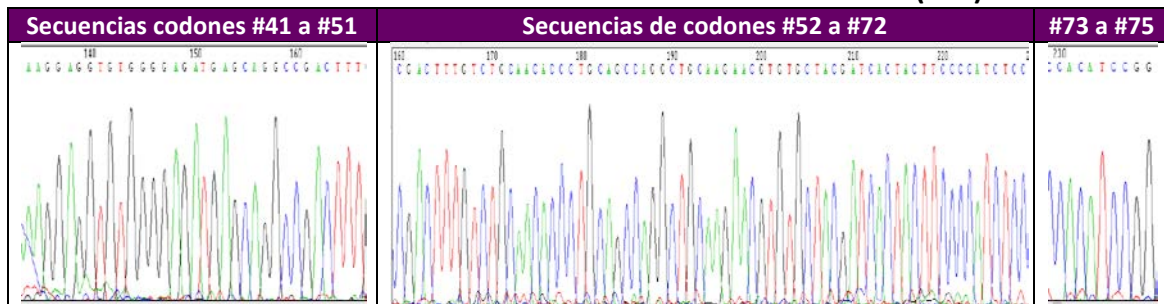
Templado→	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
ADN	T A C G A T C A C T A C T T C C C C A T C T C C C A C A T C C C G G										
RNAm →	A U G C U A G U G A U G A A A G G G G U A G A G G G U U G U A G G C C										
anticodón→	U A C G A U C A C U A C U U C C C A U C U C C C A C A U C C G G										
aminoácido	Tyr Asp His Tyr Phe Pro Ile Ser His Ile Arg										
símbolo	Y D H Y F P I S H I R										

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.20.

ELECTROFEROGRAMA DE LA PRIMERA REGION EXTRACELULAR (EC1) de Cx 26



Se detectaron tres mutaciones: dos *Ts*, una en 3ª posición en codón 44 que da señal de paro (*c.132G>A, p.W44**); en 2ª posición de codón 63 (*c.188T>C, p.V63A*); y una *Tv* en 1ª posición de codón 47 que también da paro (*c.139G>T, p.E47**). Esta, ya se ha detectado en estudios previos del Hospital General de México (Ref. No. 23). La región EC1 es la 4ª en frecuencia de mutaciones.

No. 8: MUTACION *c.132 G>A (p.W44*)*: Por *transición* en posición 132, cambio de Guanina a Adenina en codón 44 por cambio de *Triptofano* a señal de paro (STOP) que afecta a la primera región extracelular (EC1) de *Cx26* (reportada en 1999 por Green et al; en Ref. No. 60) [La llamada para *Triptofano* (*Trp* o *W*) es *TGG* y los codones de paro son *TAA, TAG* y *TGA*. El cambio, en 3ª posición]; *frecuencia génica de f.g.=0.006* (Gráfica No. 6.5.17.)

Esta mutación se ha reportado con *posible patrón recesivo*; se encontró solo en una familia (Fam. 45, #333) de Tamaulipas (0.01), con *frecuencia génica* de 0.005 (portada por unigénita heterocigota con *c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M*). También se ha encontrado en Guatemala (Carranza CL, comunicación personal; nov. 2014). Gasparini et al describieron para el mismo sitio la *transversión c.131 G>C, W44S* y, Denoyelle et al (1998) describieron la *transversión c.132 G>C, W44C* ambas con efecto autosómico *dominante* (Ref. No. 60). Así, este sitio '132' se muestra 'hot spot'.

Cuadro No. 6.5.17.

c.132 G>A, p.W44*

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado →	40	41	42	43	44	45	46	47	48																
AD	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	T	G	G	G	G	A	G	A	T	G	A	G	C	A	G
ADN	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	T	G	G	G	G	T	G	A	C	G	A	G	C	A	A
NGJB2	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	T	G	G	G	G	T	G	A	C	G	A	G	C	A	A
NGJB6	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	T	G	G	G	G	T	G	A	C	G	A	G	C	A	A

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	40	41	42	43	44	45	46	47	48																
ADN	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	T	G	G	G	A	G	A	T	G	A	G	C	A	G	
RNAm	C	G	U	U	U	C	C	U	C	C	A	C	A	C	C	C	U	C	U	A	C	U	C	G	U
anticodón	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	U	G	U	G	G	G	A	G	A	U	G	A	G	C	A
aminoácido	Ala	Lys	Glu	Val	Trp	Gly	Asp	Glu	Gln																
símbolo	A	K	E	V	W	G	D	E	Q																



SECUENCIA MUTADA:

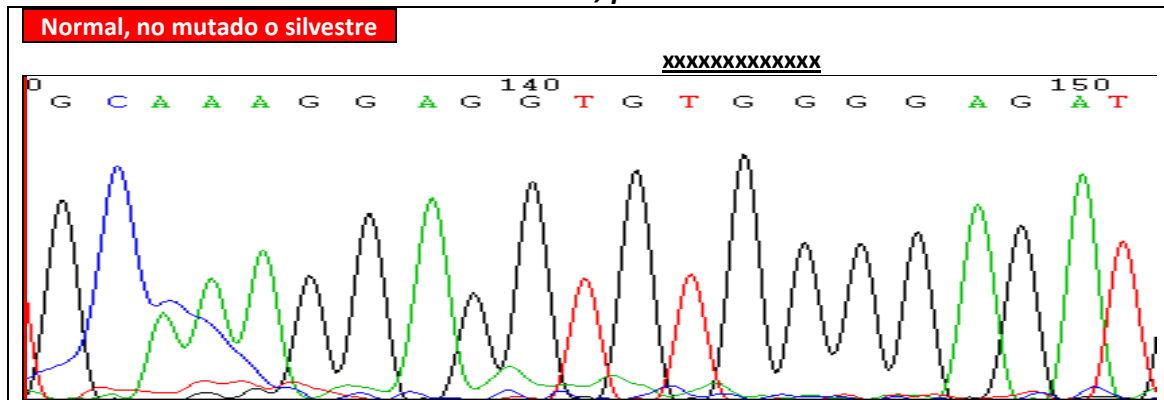
Templado →	40	41	42	43	44	45	46	47	48																
ADN	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	T	G	T	G	A	G	A	T	G	A	G	C	A	G	
RNAm	C	G	U	U	U	C	C	U	C	C	A	C	A	C	C	C	U	C	U	A	C	U	C	G	U
anticodón	G	C	A	A	A	G	G	A	G	G	U	G	U	G	G	A	G	A	U	G	A	G	C	A	
aminoácido	Ala	Lys	Glu	Val	PARO	Gly	Asp	Glu	Gln																
símbolo	A	K	E	V	*	G	D	E	Q																

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.21.

**ELECTROFEROGRAMA DE MUTACION POR TRANSICION en 3^a posición:
c.132 G>A, p.W44***



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

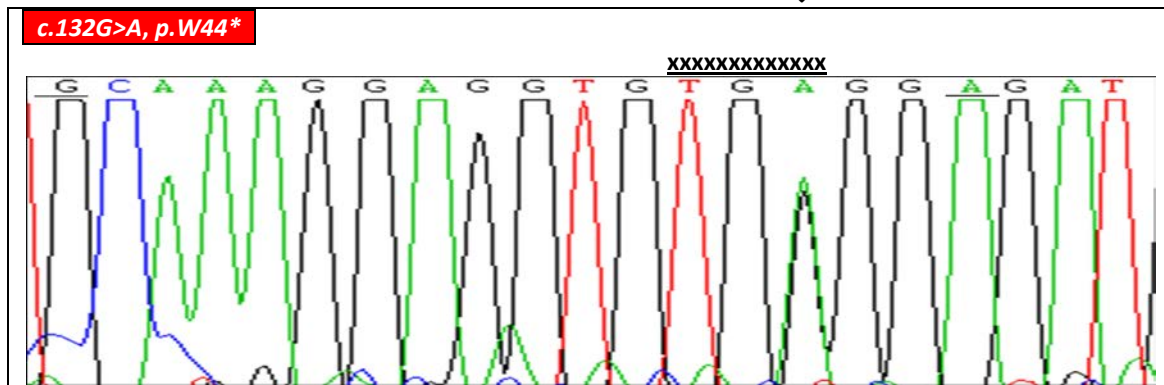
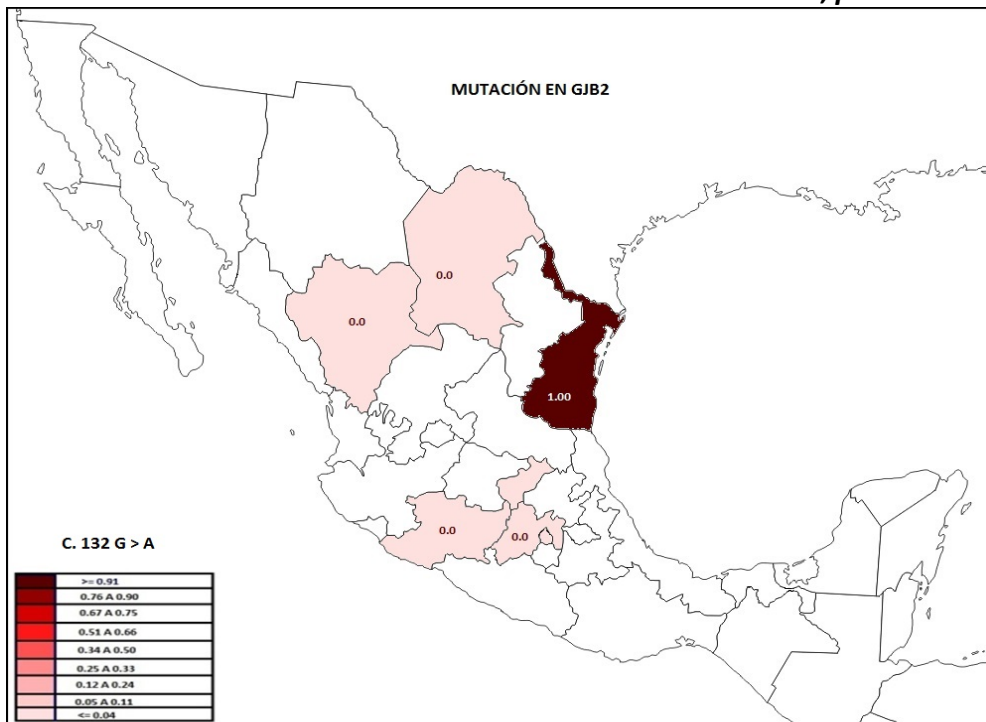


Figura No. 6.5.22.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA MUTACION c.132 G>A, p.W44*



No. 9: MUTACION c.139 G>T (p.E47*): Por *transversión* en posición 139, el cambio de una Guanina por una Timina hace que el llamado para *Acido Glutámico* cambie a *codón de paro* en la posición 47; afecta a la primera región extracelular (EC1) [Los codones de llamado para *Acido Glutámico (Glutamato)*, son **GAG** y **GAA**; y para codón de paro **UAG**, **UAA** y **UGA**. El cambio ocurrió en 1ª posición]. La *frecuencia génica es de 0.006*. Se detectó en un paciente (#29) del estado de México (del Servicio de Genética HGM) como antes, en otro de la misma procedencia, también heterocigoto *c.35delG* (Ref. No. 23). La mutación fue descrita en 1999 por Green et al. y en 2000 Prasad et al., la *transición c.139 G>A, p.E47K* (Ref. No. 60).

Cuadro No. 6.5.18.

c.139 G>T, p.E47*

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado→	43	44	45	46	47	48	49	50	51																		
A D NGJB2	G	T	G	T	G	G	G	G	A	G	A	T	G	A	G	C	A	G	G	C	C	G	A	C	T	T	T
A D N GJB6	G	T	G	T	G	G	G	G	T	G	A	C	G	A	G	C	A	A	G	A	G	G	A	C	T	T	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado→	43	44	45	46	47	48	49	50	51																		
A D N	G	T	G	T	G	G	G	A	G	A	T	G	A	G	C	A	G	G	C	C	G	A	C	T	T	T	
RNAm→	C	A	C	A	C	C	C	U	C	U	A	A	C	U	C	G	U	C	C	G	G	C	U	G	A	A	A
anticodón→	G	U	G	U	G	G	G	A	G	A	U	G	A	G	C	A	G	G	C	C	G	A	C	U	U	U	
aminoácido	Val	Trp	Gly	Asp	Glu	Gln	Ala	Asp	Phe																		
Símbolo	V	W	G	D	E	Q	A	D	F																		



SECUENCIA MUTADA:

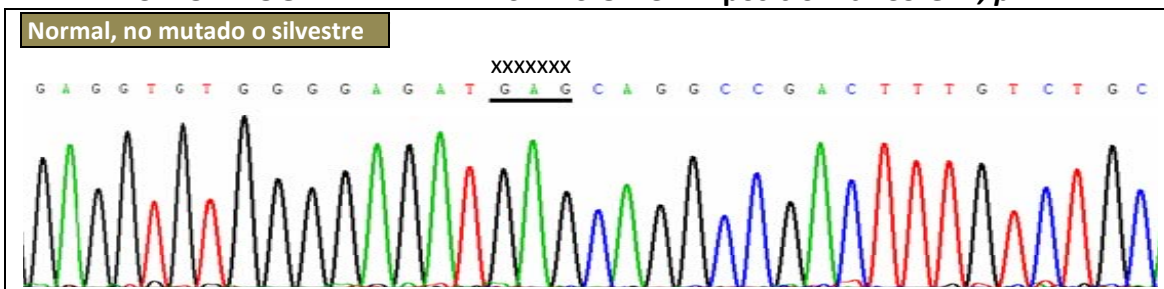
Templado→	43	44	45	46	47	48	49	50	51																		
A D N	G	T	G	T	G	G	G	A	G	T	A	G	C	A	G	C	A	G	G	C	C	G	A	C	T	T	T
RNAm→	C	A	C	A	C	C	C	U	C	U	A	A	C	U	C	G	U	C	C	G	G	C	U	G	A	A	A
anticodón→	G	U	G	U	G	G	G	A	G	A	U	U	C	A	G	C	A	G	G	C	C	G	A	C	U	U	U
aminoácido	Val	Trp	Gly	Asp	*	Gln	Ala	Asp	Phe																		
símbolo	V	W	G	D	PARO	Q	A	D	F																		

REFERENTES:

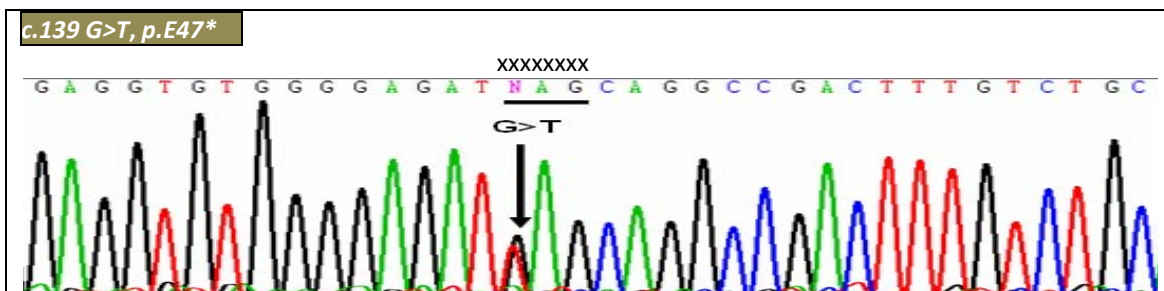
Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.23.

ELECTROFEROGRAMA DE TRANSVERSION en 1ª posición: c.139 G>T, p.E47*



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.



TOMADA DE: Castro Coyotl Dulce María (Ref. No. 23, Fig. 8, p.36 por mejor ilustración).

No. 10: MUTACION c.188 T>C (p.V63A): Por transición en posición 188, cambio de Valina (a.a. no polar) a Alanina (a.a. no polar) en el codón 63 en la primera región extracelular (EC1) de Cx26. [Los codones de llamado para Valina (Val o V) son GTT, GTC, GTA, GTG; para Alanina (Ala o A) GCT, GCC, GCA y GCG; transición en 2ª posición]. Un paciente del DF (#11), esporádico; *frecuencia génica de 0.006* (Figura No. 6.5.24.)

Cuadro No. 6.5.19.

c.188 T>C, p.V63A

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado→	59	60	61	62	63	64	65	66	67																		
AD NGJB2	G	G	C	T	G	C	A	A	G	A	A	C	G	T	G	T	G	C	T	A	C	G	A	T	C	A	C
ADN GJB6	G	G	A	T	G	C	A	A	A	A	T	G	G	T	G	T	G	C	T	A	T	G	A	C	C	A	C

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado→	59	60	61	62	63	64	65	66	67																			
ADN	G	G	C	T	G	C	A	A	G	A	A	C	G	T	G	T	G	C	T	A	C	G	A	T	C	A	C	
RNAm →	C	C	G	A	C	G	U	U	C	U	U	G	C	A	C	A	C	G	A	U	G	C	U	A	G	U	G	
anticodón→	G	G	C	U	G	C	A	A	G	A	A	C	G	U	G	C	U	G	C	U	A	C	G	A	U	C	A	C
aminoácido	Gly	Cys	Lys	Asn	Val	Cys	Tyr	Asp	His																			
símbolo	G	C	K	N	V	C	Y	D	H																			



SECUENCIA MUTADA:

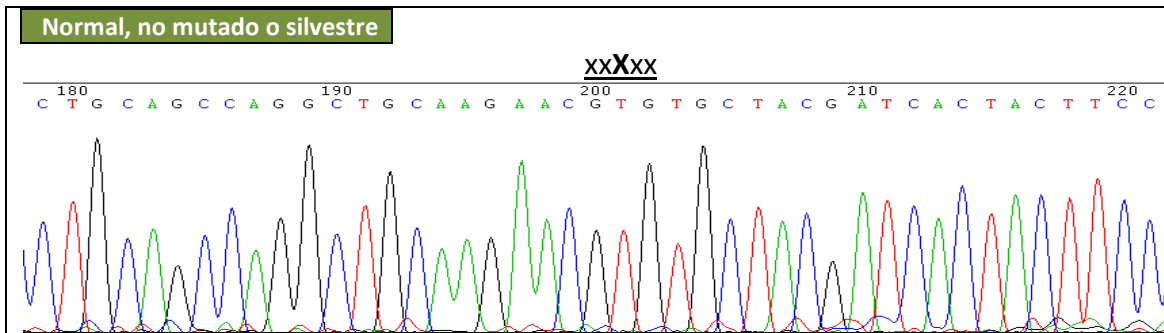
Templado→	59	60	61	62	63	64	65	66	67																		
ADN	G	G	C	T	G	C	A	A	G	A	A	C	G	C	G	T	G	C	T	A	C	G	A	T	C	A	C
RNAm →	C	C	G	A	C	G	U	U	C	U	U	G	C	G	C	A	C	G	A	U	G	C	U	A	G	U	G
anticodón→	G	G	C	U	G	C	A	A	G	A	A	C	G	C	G	U	G	C	U	A	C	G	A	U	C	A	C
aminoácido	Gly	Cys	Lys	Asn	Ala	Cys	Tyr	Asp	His																		
Símbolo	G	C	K	N	A	C	Y	D	H																		

REFERENTES:

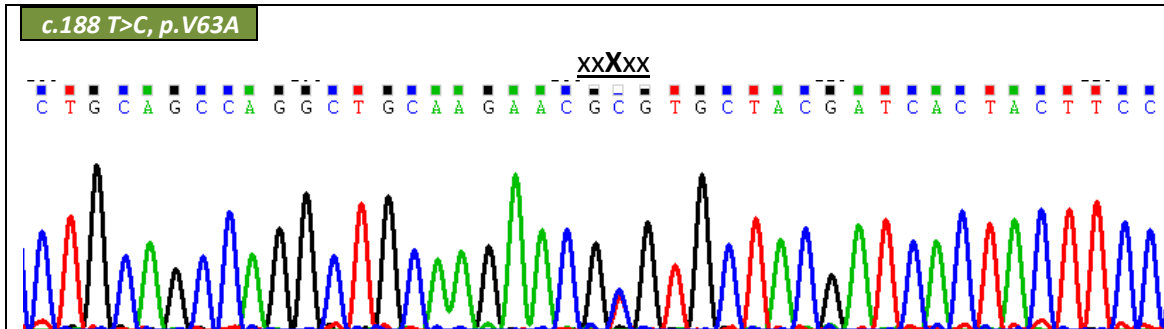
Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.24.

ELECTROFEROGRAMA DE TRANSICION en 2ª posición: c.188 T>C, p.V63A



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.



Hay otras once mutaciones (con 2 dominantes), en esta región EC1 (Ref. No. 60).

6.5.3.1.4. SEGUNDA REGION TRANSMEMBRANAL (TM2) n=21 aminoácidos
 [Codones #76 a #96]: ningún ácido, 1 básico, 3 polares sin carga y 17 no polares.

PORCION DE LA PROTEINA	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------

En general, las regiones *transmembranales* [en comparación con Conexina 30 (Cx30) y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las que tienen el primer lugar en codones conservados (46/250: 0.18) principalmente en a.a. no polares; también en homónimos (35/250: 0.14) por a.a. no polares; *casi* sin sinónimos (11/117: 0.09) salvo en a.a. no polares; y el último lugar en antónimos (3/117: 0.03), por a.a. ácidos y polares sin carga.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #76 a #96:

Templete→	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87
ADNGJB2	C T A T G G G C C C T G C A G C T G A T C T T C G T G T C C A C G C C A											
ADNGJB6	C T G T G G G C C C T C C A G C T G A T C T T C G T C A G G U G C G G U											
aminoácido	Leu	Trp	Ala	Leu	Gln	Leu	Ile	Phe	Val	Ser	Thr	Pro
aminoácido	Leu	Trp	Ala	Leu	Gln	Leu	Ile	Phe	Val	Ser	Thr	Pro
Símbolo	L	W	A	L	Q	L	I	F	V	S	T	P
Símbolo	L	W	A	L	Q	L	I	F	V	S	T	P

Templete→	88	89	90	91	92	93	94	95	96
ADNGJB2	G C G C T C C T A G T G G C C A T G C A C G T G G C C								
ADNGJB6	G C C C T G C T G G T G G C C A T G C A T G T G G C C								
aminoácido	Ala	Leu	Val	Val	Ala	Met	His	Val	Ala
aminoácido	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Met	His	Val	Ala
Símbolo	A	L	L	V	A	M	H	V	A
Símbolo	A	L	L	V	A	M	H	V	A

En lo particular, esta segunda región transmembranal (TM2) muestra todos sus 21 a.a. (1.00) conservados. Muestra tres *transiciones* (Ts: 0.05 en codones ##76, 90 y 94) y cuatro *transversiones* (Tv: 0.06 en codones ##79, 84, 88 y 89); en los restantes trece codones hay conservación (semejante a Cx30). Esta región TM2 las Ts son un poco menores, con sumatoria de 0.10.

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA SEGUNDA REGION TRANS – MEMBRANAL de Cx26:

Templado→	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87
ADN	C T A T G G G C C C T G C A G C T G A T C T T C G T G T C C A C G C C A											
RNAm →	G A U A C C C G G G A C G U C G A C U A G A A G C A C A G G U G C G G U											
anticodón→	C U A U G G G C C C U G C A G C U G A U C U U C G U G U C C A C G C C A											
aminoácido	Leu	Trp	Ala	Leu	Gln	Leu	Ile	Phe	Val	Ser	Thr	Pro
símbolo	L	W	A	L	Q	L	I	F	V	S	T	P

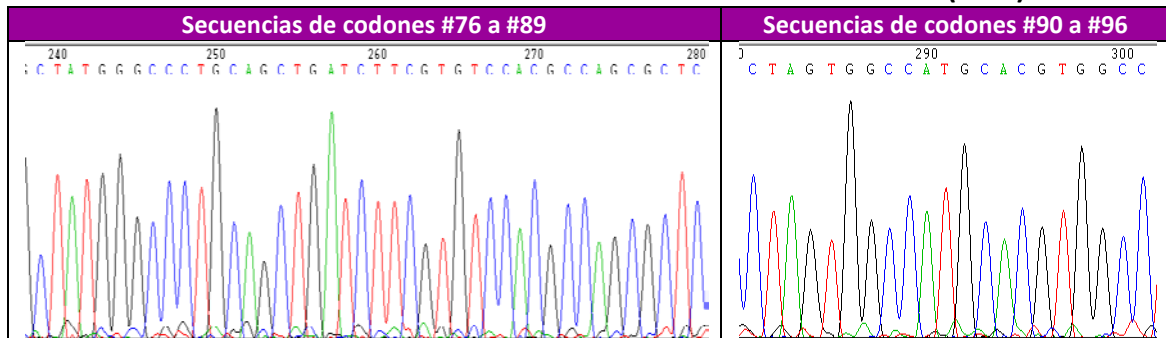
Templado→	88	89	90	91	92	93	94	95	96
ADN	G C G C T C C T A G T G G C C A T G C A C G T G G C C								
RNAm →	C G C G A G G A U C A C C G G G U A C G U G C A C G G G								
anticodón→	G C G C U C C U A G U G G C C A U G C A C G U G G C C								
aminoácido	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Met	His	Val	Ala
símbolo	A	L	L	V	A	M	H	V	A

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.25.

ELECTROFEROGRAMA DE LA SEGUNDA REGION TRANSMEMBRANAL (TM2) de Cx 26



Se detectó una Ts en 1ª posición en codón 84 (c.250 G>A, p.V84M), casi a mitad de la región; relevante por el alto grado de conservación/ homología entre Cx26 y 30.

No. 11: MUTACION c.250 G>A (p.V84M): Por *transición* en posición 250, se llama por *Valina* (a.a. no polar) a *Metionina* (a.a. no polar) en la posición 84; afecta a la segunda región transmembranal (TM2) [Los codones de llamado para *Valina* son GTT, GTC, GTA y GTG; para *Metionina* sólo ATG; cambio en 1ª posición].

Se detectó en 31 familias (31/95: 0.33): n=5 de Michoacán (Fams. Nos. 12, 13, 14, 19 y 21), n=13 de Durango (Nos. 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36) y n=13 de Tamaulipas (Nos. 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49 y 51), con frecuencias de 23%, 88% y 72% respectivamente.

Esta mutación fue la 2ª en frecuencia; la *génica general es de 0.184*; un caso de dudoso patrón dominante, cinco casos recesivos y nueve casos esporádicos. Se encontró 'sola' en Michoacán y Durango; asociada a la mutación c.79G>A, p.V27I en Michoacán y Durango; con c.91T>A, p.F31I en Tamaulipas y con ambas, también en Tamaulipas (Fams. Nos. 37 y 42). No se encontró en Coahuila (Figuras Nos. 6.5.26. y 6.5.27.) (Ver más adelante la "DIMUTACION SAN CARLOS").

Esta misma mutación por *transición* c.250 G>A, p.V84M también se ha encontrado en Guatemala (Carranza CL, comunicación personal; nov. 2014) en zona maya. En Norteamérica se han descrito otras mutaciones por *transversión* como la c.250 G>C, V84L por Kelley et al. en 1998 y la *transición* c.251 T>C, V84A en el año 2000 por Park et al. (en Ref. No. 60).

Cuadro No. 6.5.20.

c.250 G>A, p.V84M

SECUENCIAS COTEJADAS:

Templado →	80			81			82			83			84			85			86			87			88		
AD	C	A	G	C	T	G	A	T	C	T	T	C	G	T	G	T	C	C	A	C	G	C	C	A	G	C	G
ADN	C	A	G	C	T	G	A	T	C	T	T	C	G	T	C	T	C	C	A	C	C	C	C	A	G	C	C
NGJB2																											
GJB6																											

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	80			81			82			83			84			85			86			87			88		
ADN	C	A	G	C	T	G	A	T	C	T	T	C	G	T	G	T	C	C	A	C	G	C	C	A	G	C	G
RNAm →	G	U	C	G	A	C	U	A	G	A	A	G	C	A	C	A	G	G	U	G	C	G	G	U	C	G	C
anticodón →	C	A	G	C	U	G	A	U	C	U	U	C	G	U	G	U	C	C	A	C	G	C	C	A	G	C	G
aminoácido	Gln			Leu			Ile			Phe			Val			Ser			Thr			Pro			Ala		
símbolo	Q			L			I			F			V			S			T			P			A		



SECUENCIA MUTADA:

Templado →	80			81			82			83			84			85			86			87			88		
ADN	C	A	G	C	T	G	A	T	C	T	T	C	A	T	G	T	C	C	A	C	G	C	C	A	G	C	G
RNAm →	G	U	C	G	A	C	U	A	G	A	A	G	U	A	C	A	G	G	U	G	C	G	G	U	C	G	C
anticodón →	C	A	G	C	U	G	A	U	C	U	U	C	A	U	G	U	C	C	A	C	G	C	C	A	G	C	G
aminoácido	Gln			Leu			Ile			Phe			Met			Ser			Thr			Pro			Ala		
Símbolo	Q			L			I			F			M			S			T			P			A		

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.26.

ELECTROFEROGRAMA DE TRANSICION en 1ª posición: c.250 G>A, p.V84M

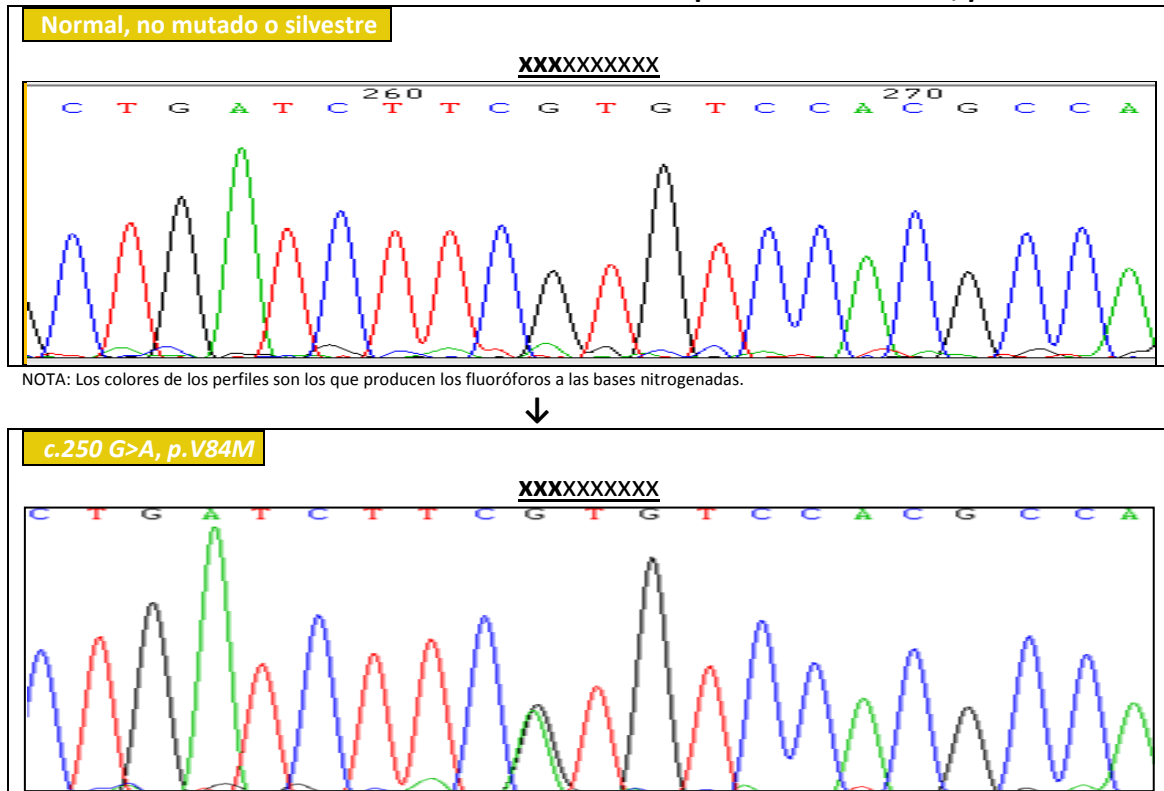
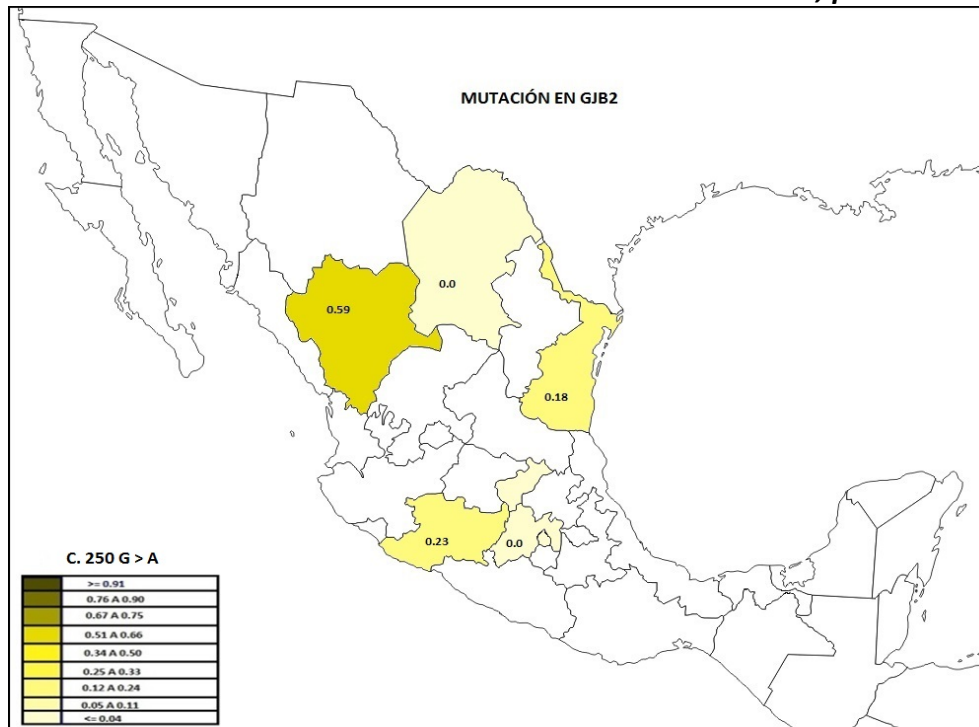


Figura No. 6.5.27.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LA MUTACION c.250 G>A, p.V84M



En esta segunda región transmembranal (TM2) se han reportado otras catorce mutaciones más (Ref. No. 60) además de las señaladas.

6.5.3.1.5. SEGUNDA REGION INTRACELULAR (IC2) n=36 aminoácidos [Codones #97 a #132]: son 7 ácidos, 13 básicos, 7 polares sin carga y 9 no polares.

PORCION DE LA PROTEINA	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------

Las regiones *intracitoplásmicas* [en comparación con *Conexina 30 (Cx30)* y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las que tienen el segundo lugar en codones conservados (29/250: 0.12), principalmente en a.a. ácidos, básicos y polares sin carga; también en homónimos (15/250: 0.06) por a.a. básicos y ácidos; el segundo en sinónimos (10/250: 0.04) también por básicos y ácidos; y el primer lugar en antónimos (22/250: 0.09) por básicos y polares sin carga.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #97 a #132:

Templete→	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
ADN GJB2	T A C	C G G	A G A	C A T	G A G	A A G	A A G	A G G	A A G	T T C	A T C	A A G
ADN GJB6	T A C	T A C	A G G	C A C	G A A	A C C	A C T	C G C	A A G	T T C	A G G	C G A
aminoácido	Tyr	Arg	Arg	His	Glu	Lys	Lys	Arg	Lys	Phe	Ile	Lys
aminoácido	Tyr	Tyr	Arg	His	Glu	Thr	Thr	Arg	Lys	Phe	Arg	Arg
símbolo	Y	R	R	H	E	K	K	R	K	F	I	K
Símbolo	Y	Y	R	H	E	T	T	R	K	F	R	R

Templete→	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
ADN GJB2	G G G	G A G	A T A	A A G	A G T	G A A	T T T	A A G	G A C	A T C	G A G	G A G
ADN GJB6	G G A	A A G	A A G	A G G	A A T	G A T	T T C	A A A	G A C	A T A	G A G	G A C
aminoácido	Gly	Glu	Ile	Lys	Ser	Glu	Phe	Lys	Asp	Ile	Glu	Glu
aminoácido	Gly	Glu	Lys	Arg	Asn	Asp	Phe	Lys	Asp	Ile	Glu	Asp
símbolo	G	E	I	K	S	E	F	K	D	I	E	E
Símbolo	G	E	K	R	N	D	F	K	D	I	E	D

Templete→	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
ADN GJB2	A T C	A A A	A C C	C A G	A A G	G T C	C G C	A T C	G A A	G G C	T C C	C T G
ADN GJB6	A T T	A A A	A A G	C A G	A A G	G T T	C G G	A T A	G A G	G G T	C C G	C T G
aminoácido	Ile	Lys	Thr	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Leu
aminoácido	Ile	Lys	Lys	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Leu
símbolo	I	K	T	Q	K	V	R	I	E	G	S	L
símbolo	I	K	K	Q	K	V	R	I	E	G	S	L

En lo particular, esta segunda región intracelular (IC2) muestra 11/36 (0.31), 6º lugar en a.a. conservados, principalmente en los a.a. ácidos; 14/36 (0.39), 3º lugar en homónimos; 5/36 (0.14), 5º lugar en sinónimos; y 6/36 (0.17), 2º lugar en antónimos. Muestra dieciséis *transiciones* (Ts: 0.15 en codones ##98 a 101, 108, 109, 111 a 113, 115, 116, 121, 126 y 129) y diecinueve *transversiones* (Tv: 0.18 en codones ##98, 102 a 104, 107, 108, 111, 114, 118, 120, 123, 128, 130 y 131); en los restantes once codones hay conservación (semejante a *Cx30*). Esta región IC2 es la primera en frecuencia de mutaciones; de éstas, las Ts son algo menores en número que las Tv; la sumatoria, 0.40

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA SEGUNDA REGION INTRA – CELULAR de Cx26:

Templado→	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
ADN	T A C	C G G	A G A	C A T	G A G	A A G	A A G	A G G	A A G	T T C	A T C	A A G
RNAm →	A U G	G C C	U C U	G U A	C U C	U U C	U U C	U C C	U U C	A A G	U A G	U U C
anticodón→	U A C	C G G	A G A	C A U	G A G	A A G	A A G	A G G	A A G	U U C	A U C	A A G
aminoácido	Tyr	Arg	Arg	His	Glu	Lys	Lys	Arg	Lys	Phe	Ile	Lys
símbolo	Y	R	R	H	E	K	K	R	K	F	I	K

Templado→	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
ADN	G G G	G A G	A T A	A A G	A G T	G A A	T T T	A A G	G A C	A T C	G A G	G A G
RNAm →	C C C	C U C	U A U	U U C	U C A	C U U	A A A	U U C	C U G	U A G	C U C	C U C
anticodón→	G G G	G A G	A U A	A A G	A G U	G A A	U U U	A A G	G A C	A U C	G A G	G A G
aminoácido	Gly	Glu	Ile	Lys	Ser	Glu	Phe	Lys	Asp	Ile	Glu	Glu
símbolo	G	E	I	K	S	E	F	K	D	I	E	E

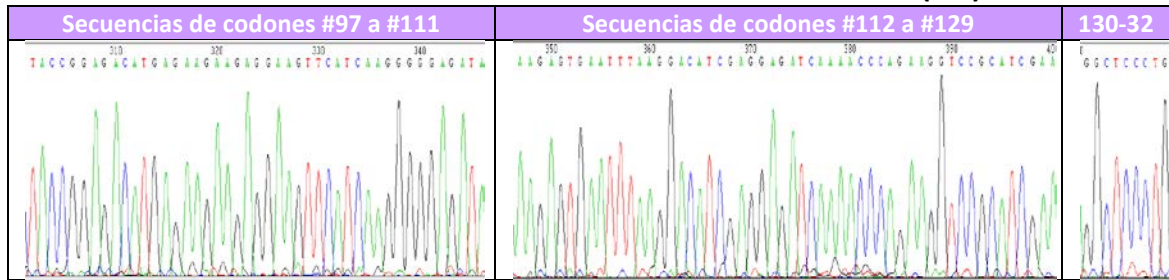
Templado→	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
ADN	A T C	A A A	A C C	C A G	A A G	G T C	C G C	A T C	G A A	G G C	T C C	C T G
RNAm →	U A G	U U U	U C C	G U A	U U C	C A G	C G C	G U A	C U U	C C G	A G G	G A C
anticodón→	A U C	A A A	A C C	C A G	A A G	G U C	C G C	A U C	G A A	G G C	U C C	C U C
aminoácido	Ile	Lys	Thr	Gln	Lys	Val	Arg	Ile	Glu	Gly	Ser	Leu
símbolo	I	K	T	Q	K	V	R	I	E	G	S	L

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.28.

ELECTROFEROGRAMA DE LA SEGUNDA REGION INTRACELULAR (IC2) de Cx 26



No se detectó mutación alguna de esta región IC2 en este estudio, ni en las siguientes regiones proteicas. Por método y para completar ilustración de las regiones y sus secuencias, se incluyen.

6.5.3.1.6. TERCERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM3) 27 aminoácidos [Codones #133 a #159]: son 2 ácidos, 1 básico, 8 polares sin carga y 16 no polares.

PORCION DE LA PROTEINA	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------

En general, las regiones *transmembranales* [en comparación con Conexina 30 (Cx30) y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las que tienen el primer lugar en codones conservados (46/250: 0.18) principalmente en a.a. no polares; también en homónimos (35/250: 0.14) por a.a. no polares; *casi* sin sinónimos (11/117: 0.09) salvo en a.a. no polares; y el último lugar en antónimos (3/117: 0.03), por a.a. ácidos y polares sin carga.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #133 a #159:

Templete→	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	
ADNGJB2	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C
ADNGJB6	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C C G G G T C
aminoácido	Trp	Trp	Thr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ile	Phe	Phe	Arg	Val	
aminoácido	Trp	Trp	Thr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ile	Phe	Phe	Arg	Ile	
símbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	V	
símbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	I	

Templete→	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	
ADNGJB2	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C
ADNGJB6	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	A T C T T C G A A G C A G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C
aminoácido	Ile	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Met	Tyr	Val	Phe	Tyr	Val	
aminoácido	Ile	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Met	Tyr	Val	Phe	Tyr	Phe	
símbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	V	
Símbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	F	

Templete→	157	158	159
ADNGJB2	A T G T A C G A C	A T G T A C G A C	A T G T A C G A C
ADNGJB6	C T T T A C A A T	C T T T A C A A T	C T T T A C A A T
aminoácido	Met	Tyr	Asp
aminoácido	Leu	Tyr	Asn
símbolo	M	Y	D
símbolo	L	Y	N

En lo particular, esta tercera región transmembranal (TM3) muestra 13/27 (0.48), 4º lugar en a.a. conservados, principalmente en los a.a. ácidos y polares sin carga; 10/27 (0.37), 5º lugar en homónimos; 3/27 (0.11), 6º lugar en sinónimos; y 1/27 (0.04), 7º lugar en antónimos. Muestra diez *transiciones* (Ts: 0.12 en codones ##141, 143, 144, 146, 150, 152, 154, 155 y 159) y seis *transversiones* (Tv: 0.07 en codones ##135, 148, 153, 156 y 157); en los restantes trece codones hay conservación (semejante a Cx30). La frecuencia de mutaciones Ts es mayor que Tv; la sumatoria da 0.19 [Se detectó una Tv en 1ª posición del codón 143 (c.427C>T, p.R143W), mutación ya detectada en estudios previos del Servicio de Genética del Hospital General de México (Ref. No. 23)].

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA TERCERA REGION TRANS – MEMBRANAL de Cx26:

Templado→	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
ADN	T G G T G G A C C T A C A C A A G C A G C A T C T T C T T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C	C G G G T C
RNAm →	A C C A C C U G G A U G U G U U C G U C G U A G A A G A A G G C C C A A G	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C	U G G U G G A C C U A C A C A A G C A G C A U C U U C C C G G G U C
anticodón→	U G G	U G G	A C C	U A C	A C A	A A G	C A G	C A U	C U U	C C C	C G G	C A A
aminoácido	Trp	Trp	Thr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Ile	Phe	Phe	Arg	Val
símbolo	W	W	T	Y	T	S	S	I	F	F	R	V

Templado→	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156
ADN	A T C T T C G A A G C C G C C T T C A T G T A C G T C T T C T A T G T C	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G
RNAm →	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G	U A G A A G C U U C G G C G G A A G U A C A U G C A G A A G A U A C A G
anticodón→	A U C	U U C	G A A	G C C	G C C	U U C	A U G	U A C	G U C	U U C	U A U	G U C
aminoácido	Ile	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Met	Tyr	Val	Phe	Tyr	Val
símbolo	I	F	E	A	A	F	M	Y	V	F	Y	V

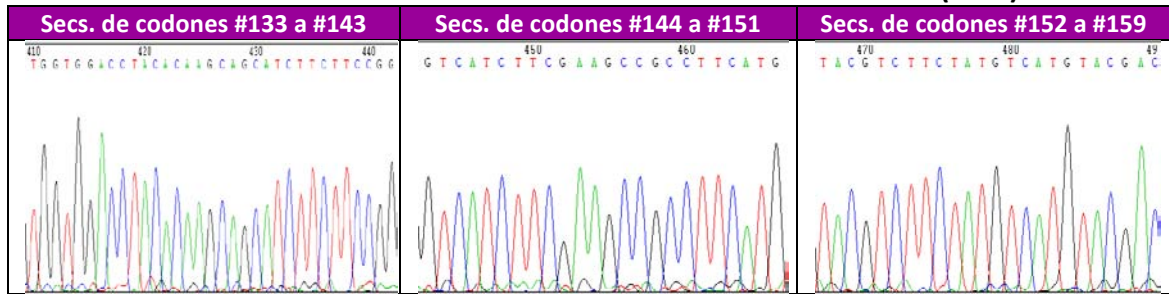
Templado→	157	158	159
ADN	A T G T A C G A C	G A C	G A C
RNAm →	U A C A U G C U G	C U G	C U G
anticodón→	A U G	U A C	G A C
aminoácido	Met	Tyr	Asp
símbolo	M	Y	D

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.29.

ELECTROFEROGRAMA DE LA TERCERA REGION TRANSMEMBRANAL (TM3) de Cx 26



Menciono la mutación por Ty en 1ª posición del codón 143 **c.427C>T, p.R143W** (que no fue detectada en ningún participante), por haber sido encontrada en dos pacientes del Servicio de Genética del Hospital General de México ‘Dr. Eduardo Liceaga’, uno previamente (Ref. No. 23) y otro durante la realización de este estudio pero sin lugar de procedencia confiable. También se ha encontrado en Guatemala (Carranza CL, comunicación personal; nov. 2014).

6.5.3.1.9. TERCERA REGION INTRACELULAR (IC3) n=11 aminoácidos [Codones #216 a #227]: no hay ningún ácido, 4 básicos, 5 polares sin carga y 2 no polares.

PORCION DE LA PROTEINA	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
------------------------	-----------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------

Como se ha señalado, las regiones *intracitoplásmicas* [en comparación con Conexina 30 (Cx30) y a las regiones transmembranales y extracelulares], son las que tienen el segundo lugar en codones conservados (29/250: 0.12), principalmente en a.a. ácidos, básicos y polares sin carga; también en homónimos (15/250: 0.06) por a.a. básicos y ácidos; el segundo en sinónimos (10/250: 0.04) también por básicos y ácidos; y el primer lugar en antónimos (22/250: 0.09) por básicos y polares sin carga.

SECUENCIA DE REFERENCIAS COMPARATIVAS DE CODONES #216 a #226:

Template→	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	
ADNGJB2	A G A T A T T G T T C T G G G A A G T C A A A A A A A G C C A G T T T A A	A A A G T G T G T T T A G G A A G A T C A A A A G A G A G C A C A C A G A C G	Arg	Iso	Cys	Ser	Gly	Lys	Ser	Lys	Pro	Val	PARO
aminoácido	Lys	Val	Cys	Phe	Arg	Arg	Ser	Lys	Arg	Ala	Gln	Thr	
Símbolo	R	V	C	S	G	K	S	K	K	P	V		
Símbolo	K	V	C	F	R	R	S	K	R	A	Q	T	

En lo particular, esta tercera región intracelular (IC3) es la menos conservada de las intracelulares: muestra 2/11 (0.18), 9º lugar en a.a. conservados; tiene 1/11 (0.09), 9º lugar en homónimos; 4/11 (0.36), 1º lugar en sinónimos; y otros 4/11 (0.36), también 1º lugar en antónimos. Descartando al codón de paro (#227), muestra ocho *transiciones* (*Ts*: 0.24 en codones ##216, 219, 220, 221, 223 y 224) y siete *transversiones* (*Tv*: 0.21 en codones ##217, 225 y 226); solamente en dos codones (##218 y 222) hay conservación propiamente dicha y semejante a Cx30. En esta región la frecuencia de mutaciones *Ts* y *Tv* es 0.45].

SECUENCIA DE REFERENCIA DE LA TERCERA REGION INTRA-CELULAR de Cx26:

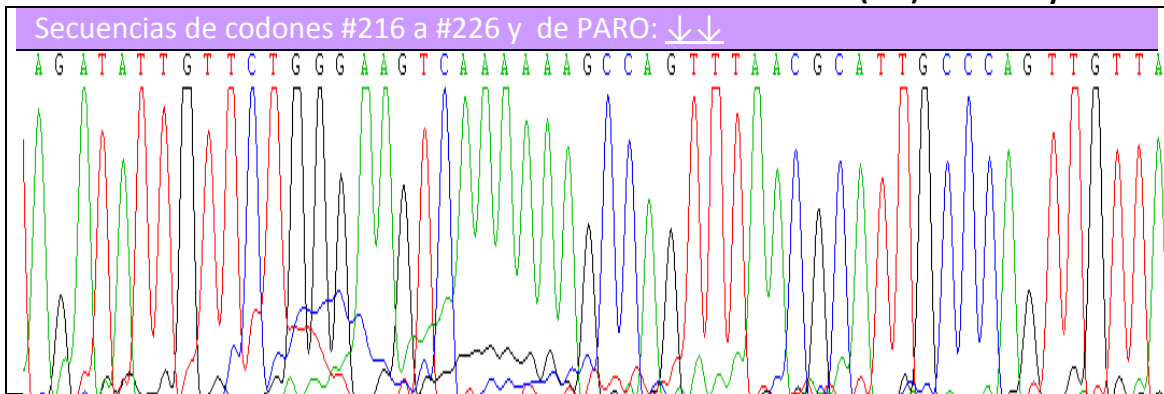
Templado→	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227					
ADN	A G A T A T T G T T C T G G G A A G T C A A A A A A A G C C A G T T T A A	U C U A U A A C A A G A C C C U U U C A G U U U U U U U C G G G U C A A A U U	anticodón→	A G A U A U U G U U C U C G G A A G U C A A A A U A G C C A G U U	aminoácido	Arg	Iso	Cys	Ser	Gly	Lys	Ser	Lys	Lys	Pro	Val	codón de paro
Símbolo	R	Y	C	S	G	K	S	K	K	P	V						

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.32.

ELECTROFEROGRAMA DE LA TERCERA REGION INTRACELULAR (IC3) de Cx 26 y FINAL



No se detectó mutación alguna de esta región IC3 en este estudio.

6.5.3.1.10. DIMUTACION Transversión/Transición [p.F31I/p.V84M] 'San Carlos':

En Tamaulipas y Durango se detectó claramente una doceava mutación, que en realidad es una DIMUTACION (dos mutaciones en el mismo alelo en posición *cis*), compuesta por una transversión y una transición, en individuos afectados por sordera neurosensorial no sindrómica; y en otros casos, ésta con otras mutaciones.

La *dimutación Tv/Ts* [c.91T>A + c.250G>A o p.F31I/p.V84M] tiene una *frecuencia génica general de 0.053* (en 10/95 familias estudiadas: 0.11 o más de 1 en cada 10 familias), predominando en Tamaulipas aunque presente también en Durango, por lo que se constituye como factor relevante para la sordera en el norte.

Se encontró en n=9 familias de Tamaulipas (Nos. 41, 43, 46, 48, 49 y 51; 37 y 42; y 45), con otra mutación por transición (c.79G>A, p.V27I), ésta en posición *trans* (reportada como 'polimorfismo' en referentes bibliográficos), y con otra mutación por transición que da codón de paro (c.132G>A, p.W44*) igualmente, en *trans*. En Durango, en n=1 familia (Fam. No. 28). Es probable que esta *dimutación Tv/Ts* sea por "efecto de fundador".

Se trata de una DIMUTACION (dos mutaciones en un mismo alelo), no de una bimutación ("lo mismo, dos veces") ni de herencia digénica. En las dos familias donde hubo en al menos un mismo individuo tres mutaciones, dos de éstas son la *dimutación* señalada, y la tercera en el otro alelo (en *trans*).

Una demostración (*Dimutación Transversión/Transición* en posición *cis*), es la concomitancia con un codón de paro que afecta al primer dominio extracelular (EC1) en posición 132 (p.W44*) ya que, de no estarlo, no habría expresión (traducción) de la transversión c.250G>A (p.V84M). El efecto sobre la función de la audición se manifiesta en que los pacientes con esta *dimutación* padecen sordera neurosensorial *per se*, independientemente del 'codón de paro' mencionado.

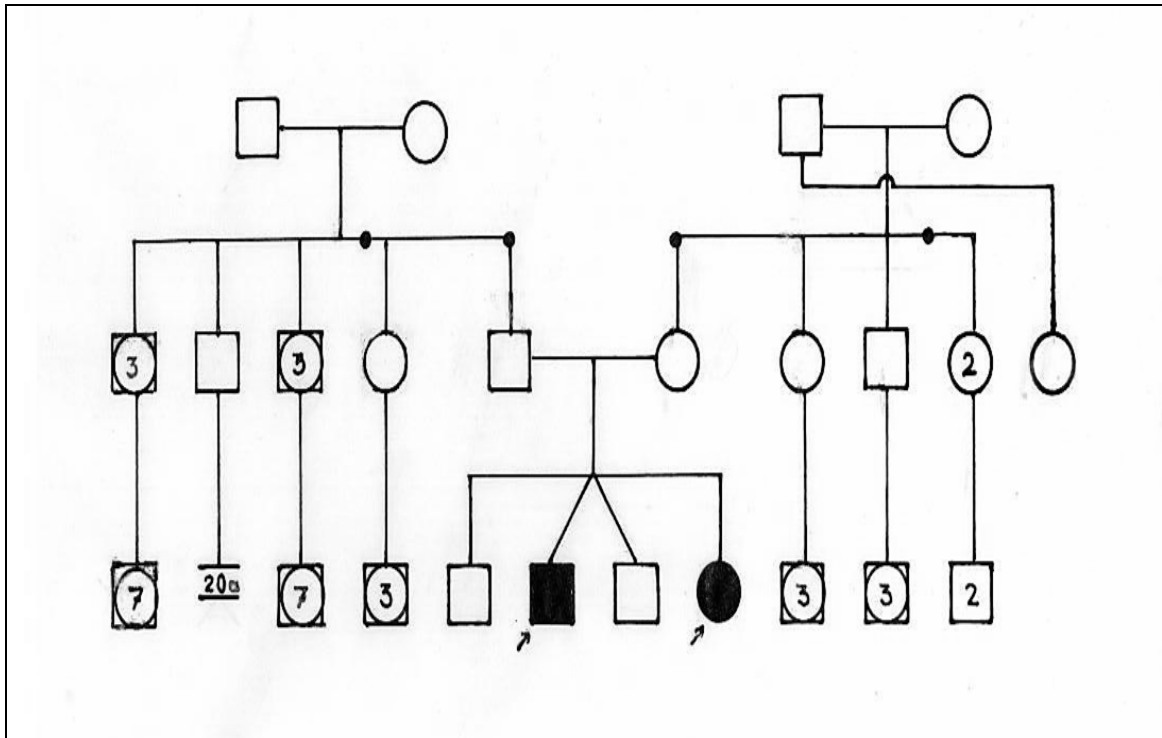
Otra demostración de la posición *cis* de la *dimutación Tv/Ts* es también la concomitancia de otra mutación considerada ocasionalmente como "polimorfismo" (c.79G>A), manifestada en múltiples familias de distintas entidades federativas en este estudio como nociva para la audición, por sí misma: esta mutación se ubica antes de la transversión de la *dimutación*.

La *dimutación*, se manifiesta por el cambio de Timina (T) o Guanina (G) por Adenina (A) que, aunque se produce la sustitución de aminoácidos dentro de una misma clase (a.a. No Polares), tiene efectos en la clínica (sordera neurosensorial). Seguramente por afectar a las primeras dos regiones transmembranales (TM1 y TM2) de la *Conexina 26*, sitios por demás, altamente conservados.

La presencia del *polimorfismo* y del codón de paro descartan la homocigocia en los portadores; empero, hay una familia con más de un afectado de ambos géneros (Fam. 43) (Figura No. 6.5.33.), y en las demás hay un solo afectado (unigénito, o varón, o mujer) como "casos esporádicos".

Figura No. 6.5.33.

**GENEALOGIA CON LA DIMUTACION Transversión/ Transición [c.91 T>A + c.250 G>A]
o [p.F311/p.V84M] 'San Carlos'**



Genealogía de la Familia No. 43 (Ciudad Victoria, Tamps.) con [c.91 T>A, p.F311 + c.250 G>A, p.V84M].

Todo el “escenario” bioquímico – molecular está situado en y entre las primeras dos regiones transmembranales (TM1 y TM2) de la proteína Conexina 26 (Cx26), y comprende al ‘puente’ de la primera región extracelular (EC1) para el codón de paro; ubica como más relevante al TM1 pues en él están tanto la mutación por transición *c.79G>A* (considerada con duda como *polimorfismo*) como la mutación por transversión *c.91T>A*. El “guión” lo marca la ADENINA y los “actores principales” son los aminoácidos NO POLARES

Las secuencias de bases nitrogenadas y los electroferogramas ilustran tanto la *dimutación San Carlos* como la presencia de ésta con otras mutaciones: con el codón de paro *c.132 G>A, p.W44** (situación en la que basta éste o la otra, para producir alteración clínica), y con el ‘*polimorfismo*’ *c.79G>A, p.F311*.

SECUENCIAS DE LA DI-MUTACION 'San Carlos' [p.F31I + p.V84M]

PORCION DE LA PROTEINA Cx26	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
		* p. F31I *		* p. V84M *					

c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M

SECUENCIA NORMAL o SILVESTRE:

Templado→	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ADN	G T C	C T C	T T C	A T T	T T T	C G C	A T T	A T G	A T C
RNAm→	C A G	G A G	A A G	U A A	A A A	G C G	U A A	U A C	U A G
aminoácido	Val	Leu	Phe	Ile	Phe	Arg	Ile	Met	Ile
símbolo	V	L	F	I	F	R	I	M	I



SECUENCIA MUTADA:

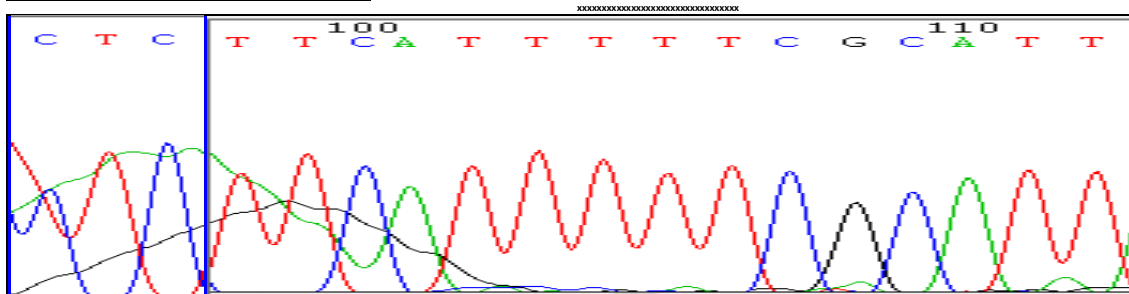
Templado→	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ADN	G T C	C T C	T T C	A T T	A T T	C G C	A T T	A T G	A T C
RNAm→	C A G	G A G	A A G	U A A	U A A	G C G	U A A	U A C	U A G
aminoácido	Val	Leu	Phe	Ile	Ile	Arg	Ile	Met	Ile
símbolo	V	L	F	I	I	R	I	M	I

REFERENTES:

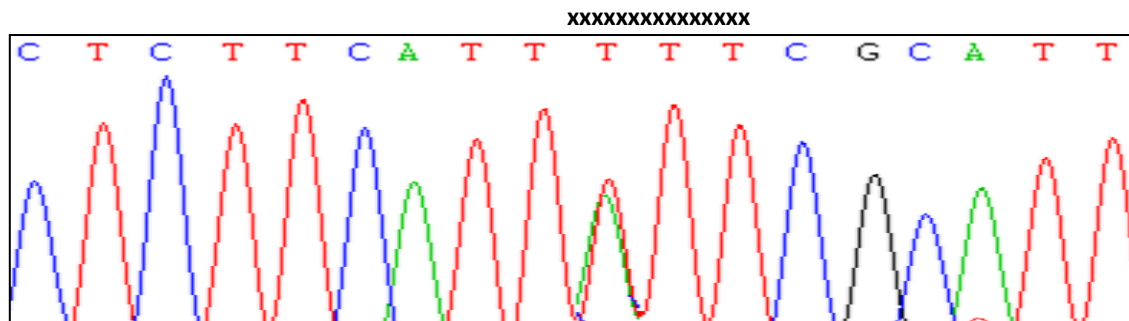
Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

ELECTROFEROGRAMA de MUTACION por TRANSVERSION (1ª posición): c.91 T>A, p.F31I

Normal, no mutado o silvestre



c.91 T>A, p.F31I



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

c.91 T>A, p.F31I + **c.250 G>A, p.V84M**

SECUENCIA NORMAL o SILVESTRE:

Templado →	80	81	82	83	84	85	86	87	88
ADN →	C A G C T G A T C T T C G T G T C C A C G C C A G C G								
RNA ^m →	G U C G A C U A G A A G U A C A G G U G C G G U C G C								
anticodón →	C A G C U G A U C U U C G U G U C C A C G C C A G C G								
aminoácido	Gln Leu Ile Phe Val Ser Thr Pro Ala								
símbolo	Q L I F V S T P A								



SECUENCIA MUTADA:

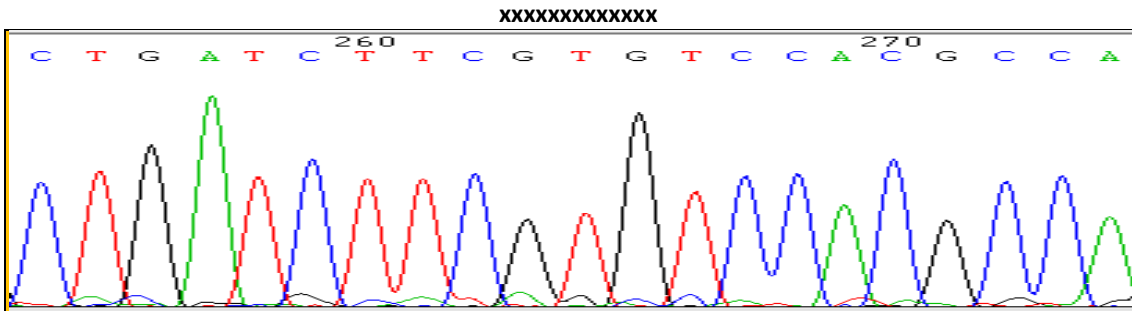
Templado →	80	81	82	83	84	85	86	87	88
ADN →	C A G C T G A T C T T C A T G T C C A C G C C A G C G								
RNA ^m →	G U C G A C U A G A A G U A C A G G U G C G G U C G C								
anticodón →	C A G C U G A U C U U C A U G U C C A C G C C A G C G								
aminoácido	Gln Leu Ile Phe Met Ser Thr Pro Ala								
Símbolo	Q L I F M S T P A								

REFERENTES:

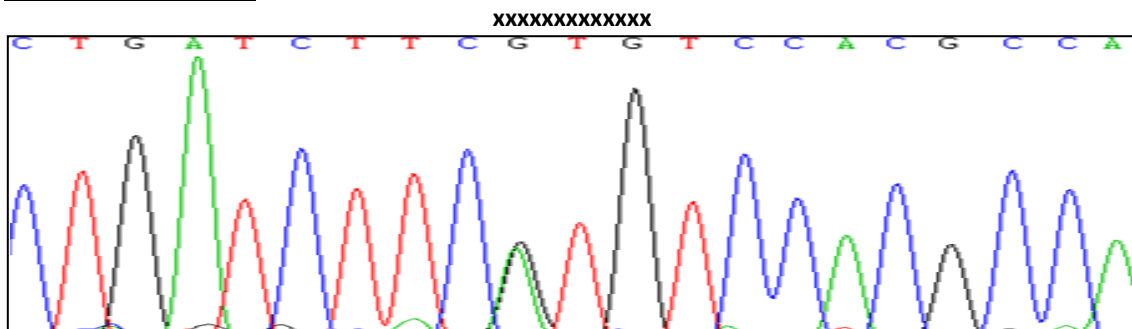
Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

**ELECTROFEROGRAMA de MUTACION por TRANSICION (1ª posición):
c.250 G>A, p.V84M**

Normal, no mutado o silvestre



c.250 G>A, p.V84M



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

PORCION DE LA PROTEINA Cx26	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
		* p. F31I *		* p. V84M *					

Cuadro No. 6.5.21.

DI-MUTACION 'San Carlos':

SECUENCIA MUTADA **c.91 T>A, p.F31I**

Templ.→	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ADN	G T C C T C T T C A T T A T T C G C A T T A T G A T C								
RNAm →	C A G G A G A A G U A A U A A G C G U A A U A C U A G								
anticódi- o→	C A G C U G A U C U U C A U G U C C A C G C C A G C G								
a.a	Val Leu Phe Ile Ile Arg Ile Met Ile								
Símb.	V L F I I R I M I								

+

SECUENCIA MUTADA **c.250 G>A, p.V84M**

Templ.→	80	81	82	83	84	85	86	87	88
ADN	C A G C T G A T C T T C A T G T C C A C G C C A G C G								
RNAm →	G U C G A C U A G A A G U A C A G G U G C G G U C G C								
anticódi- o→	C A G C U G A U C U U C A U G U C C A C G C C A G C G								
a.a	Gln Leu Ile Phe Met Ser Thr Pro Ala								
Símb.	Q L I F M S T P A								

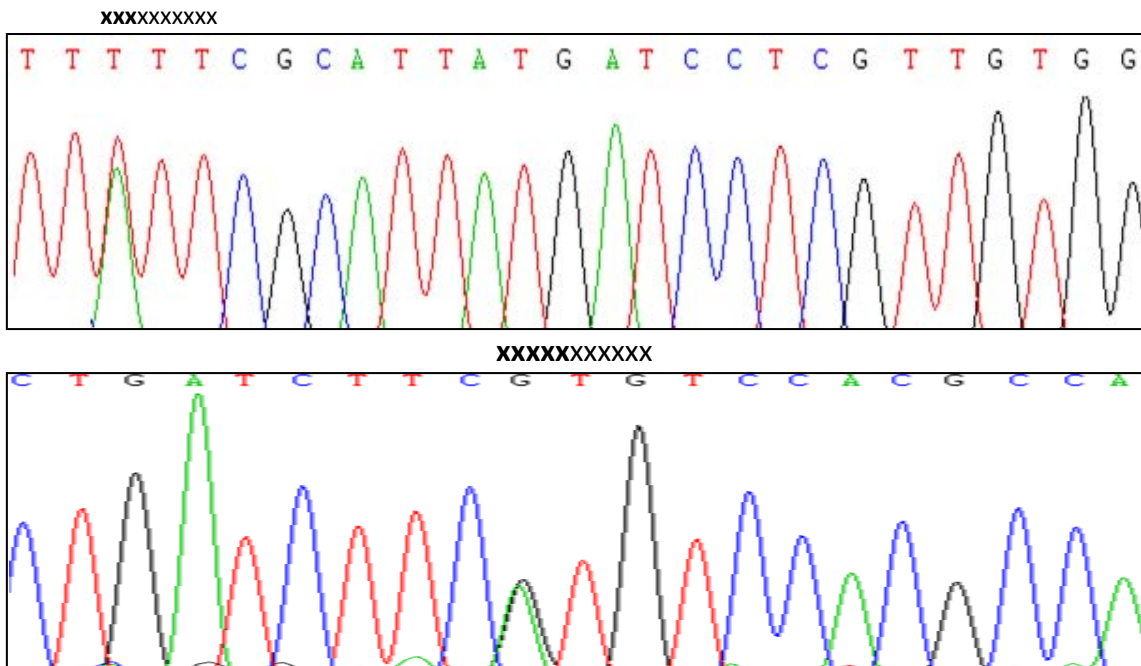
REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.34.

SECUENCIACION EN LA DIMUTACION [c.91 T>A + c.250 G>A]

c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a los de las bases nitrogenadas.

SECUENCIAS DE LA DI-MUTACION 'San Carlos' [p.F31I + p.V84M]

MAS UN CODON DE PARO o TERMINACION **c.132 G>A, p.W44***

PORCION DE LA PROTEINA Cx26	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
		* p. F31I *	p.W44*	* p. V84M *					

c.132 G>A, p.W44*(Cuadro No. 6.5.17.)

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	40	41	42	43	44	45	46	47	48
ADN	G C A A A G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G
RNAm →	C G U U U C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C
anticodon →	G C A A A G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G
aminoácido	Ala	Lys	Glu	Val	Trp	Gly	Asp	Glu	Gln
símbolo	A	K	E	V	W	G	D	E	Q



SECUENCIA MUTADA c.132 G>A, p.W44*

Templado →	40	41	42	43	44	45	46	47	48
ADN	G C A A A G	G A G G T G T G A	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G	G A G G T G T G G
RNAm →	C G U U U C	C U C C A C A C U	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C	C U C C A C A C C
anticodon →	G C A A A G	G A G G U G U G A	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G	G A G G U G U G G
aminoácido	Ala	Lys	Glu	Val	PARO	Gly	Asp	Glu	Gln
símbolo	A	K	E	V	*	G	D	E	Q

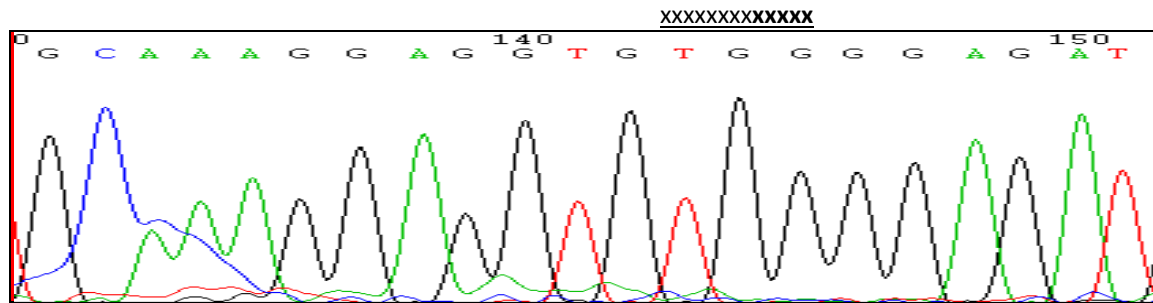
REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

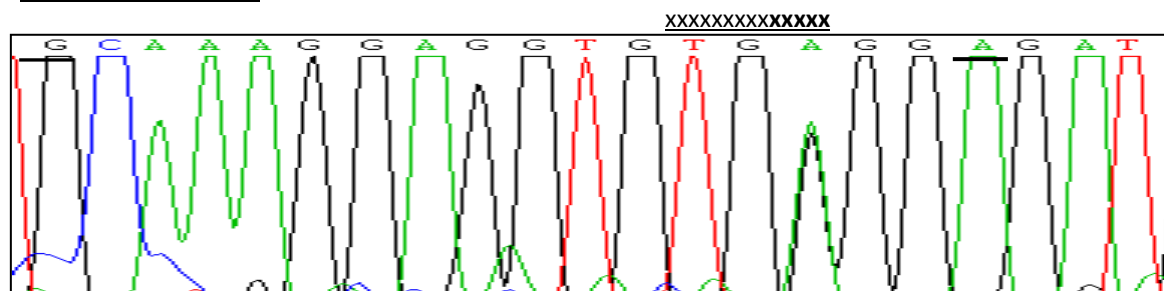
(Gráfica No. 6.5.21.)

ELECTROFEROGRAMAS de MUTACION por TRANSICION (3ª posición):
c.132 G>A, p.W44*

Normal, no mutado o silvestre



c.132 G>A, p.W44*



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

LA **DIMUTACION 'SAN CARLOS'** + **CODON DE TERMINACION (c.132 G>A, p.W44*)**

Cuadro No. 6.5.22

DI-MUTACION 'San Carlos':

SECUENCIA MUTADA c.91 T>A, p.F31I									
Templ.→	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ADN	G T C C T C T T C A T T A T T C G C A T T A T G A T C								
RNAm	C A G G A G A A G U A A U A A G C G U A A U A C U A G								
a.a	Val	Leu	Phe	Ile	Ile	Arg	Ile	Met	Ile
Símb.	V	L	F	I	I	R	I	M	I

+

SECUENCIA MUTADA c.250 G>A, p.V84M									
Templ.→	80	81	82	83	84	85	86	87	88
ADN	C A G C T G A T C T T C A T G T C C A C G C C A G C C A G C G								
RNAm	G U C G A C U A A G A A G U A C A G G U G C G G U C C A C G C C A G C G								
anticodon	C A G C U G A U C A U U C A U A G U C C C A C G C C A G C C A G								
a.a	Gln	Leu	Ile	Phe	Met	Ser	Thr	Pro	Ala
Símb.	Q	L	I	F	M	S	T	P	A

+

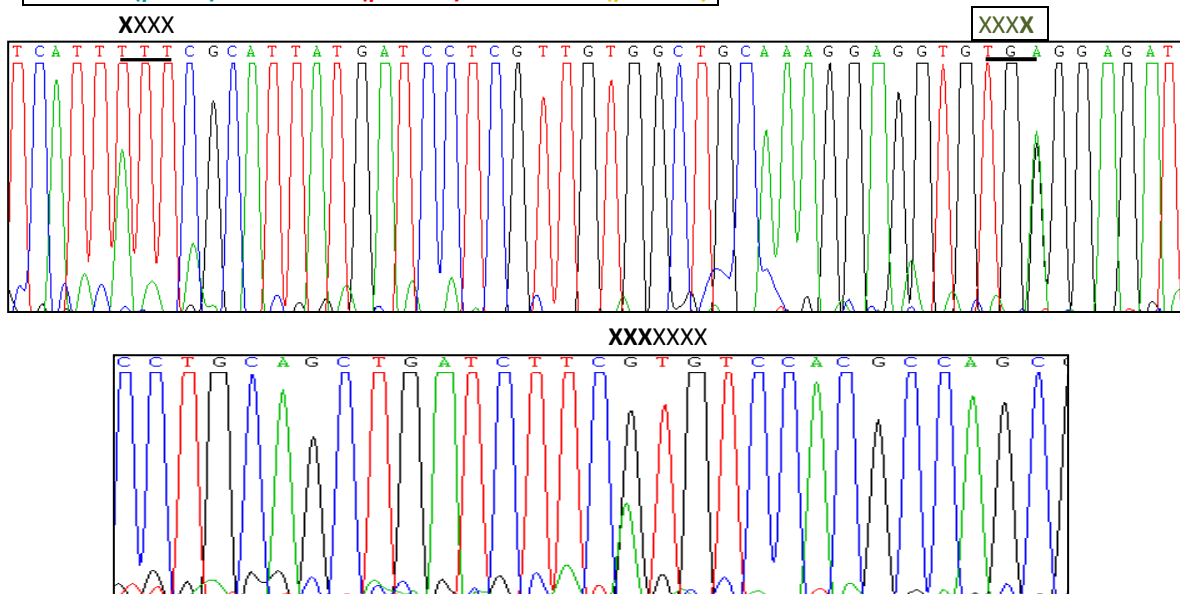
SECUENCIA MUTADA c.132 G>A, p.W44*									
Templado	40	41	42	43	44	45	46	47	48
ADN	G C A A A G G A G G T G T G A G G A T G A G C U C								
RNAm	C G U U U C C U C C A C A C A C U A G G A U C G U C								
anticodon	G C A A A G G A G G U U C A U G A G C A G								
aminoácido	Ala	Lys	Glu	Val	PARO	Gly	Asp	Glu	Gln
símbolo	A	K	E	V	*	G	D	E	Q

REFERENTES:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.35.

c.91 T>A (p.F31I) + c.132 G>A (p.W44*) + c.250 G>A (p.V84M)



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a los de las bases nitrogenadas.

SECUENCIAS DE LA DI-MUTACION 'San Carlos' [p.F31I + p.V84M]

MAS UN ¿"POLIMORFISMO"? c.79 G>A, p.V27I

PORCION DE LA PROTEINA Cx26	INTRA-CELULAR 1 (IC1): 1-18	TANS-MEMBRANAL 1 (TM1): 19-40	EXTRA-CELULAR 1 (EC1): 41-75	TANS-MEMBRANAL 2 (TM2): 76-96	INTRA-CELULAR 2 (IC2): 97-132	TANS-MEMBRANAL 3 (TM3): 133-159	EXTRA-CELULAR 2 (EC2): 160-189	TANS-MEMBRANAL 4 (TM4): 190-215	INTRA-CELULAR 3 (IC3): 216-226
		* p.V27I *		* p.V84M *					
		* p.F31I *							

c.79 G>A, p.V27I (Cuadro No. 6.5.13.)

SECUENCIA SILVESTRE:

Templado →	23	24	25	26	27	28	29	30	31
ADN	A T C T G G C T C A C C	G T C G T C T T C A T T T T T							
RNAm →	U A G A C C G A G U G G	C A G G A G A A G U A A A A A A							
anticodón →	A U C U G G C U C A C C	G U C C U C U U C A U U U U U U							
aminoácido	Ile	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Phe	Ile	Phe
símbolo	I	W	L	T	V	L	F	I	F



SECUENCIA MUTADA c.79 G>A, p.V27I

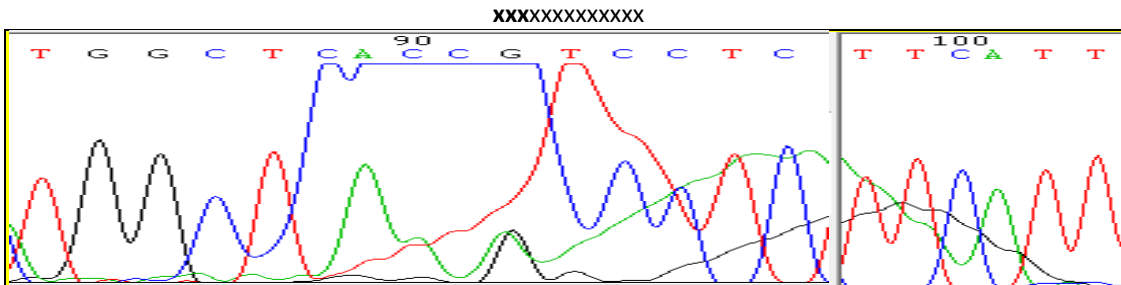
Templado →	23	24	25	26	27	28	29	30	31
ADN	A T C T G G C T C A C C	G T C G T C T T C A T T T T T							
RNAm →	U A G A C C G A G U G G	C A G G A G A A G U A A A A A A							
anticodón →	A U C U G G C U C A C C	G U C C U C U U C A U U U U U U							
aminoácido	Ile	Trp	Leu	Thr	Ile	Leu	Phe	Ile	Phe
símbolo	I	W	L	T	I	L	F	I	F

REFERENTE:

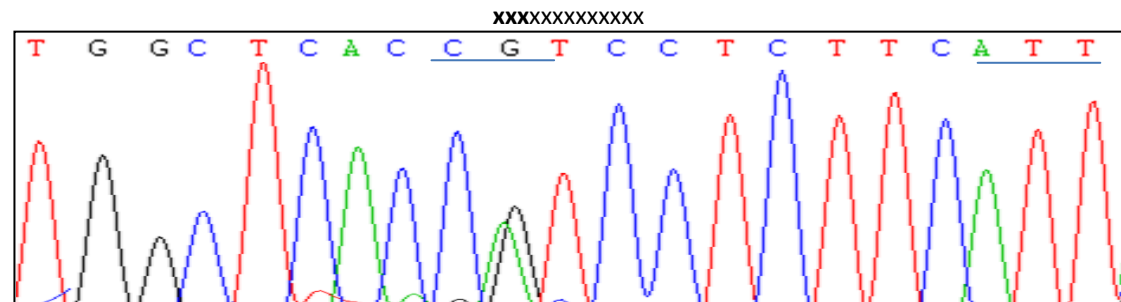
Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

ELECTROFEROGRAMAS de MUTACION por TRANSICION (1ª posición):
c.79 G>A, p.V27I

c.79 G>A, p.V27I



c.79 G>A, p.V27I



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a las bases nitrogenadas.

LA **DIMUTACION 'SAN CARLOS'** + UN **¿"POLIMORFISMO"?** (c.79 G>A, p.V27I)

Cuadro No. 6.5.23.

DI-MUTACION 'San Carlos':

SECUENCIA MUTADA **c.91 T>A, p.F31I**

Templ.→	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ADN	G T C C T C T T C A T T A T T C G C A T T A T G A T C								
RNAm →	C A G G A G A A G U A A U A A G C G U A A U A C U A G								
a.a	Val	Leu	Phe	Ile	Ile	Arg	Ile	Met	Ile
Símb.	V	L	F	I	I	R	I	M	I

+

SECUENCIA MUTADA **c.250 G>A, p.V84M**

Templ.→	80	81	82	83	84	85	86	87	88
ADN	C A G C T G A T C T T C A T G T C C A C G C C A G C G								
RNAm →	G U C G A C U A G A A G U A C A G G U G C G G G U C G C								
anticodón →	C A G C U G A U C U U C A U G U C C A C G C C A G C G								
a.a	Gln	Leu	Ile	Phe	Met	Ser	Thr	Pro	Ala
Símb.	Q	L	I	F	M	S	T	P	A

+

SECUENCIA MUTADA **c.79 G>A, p.V27I**

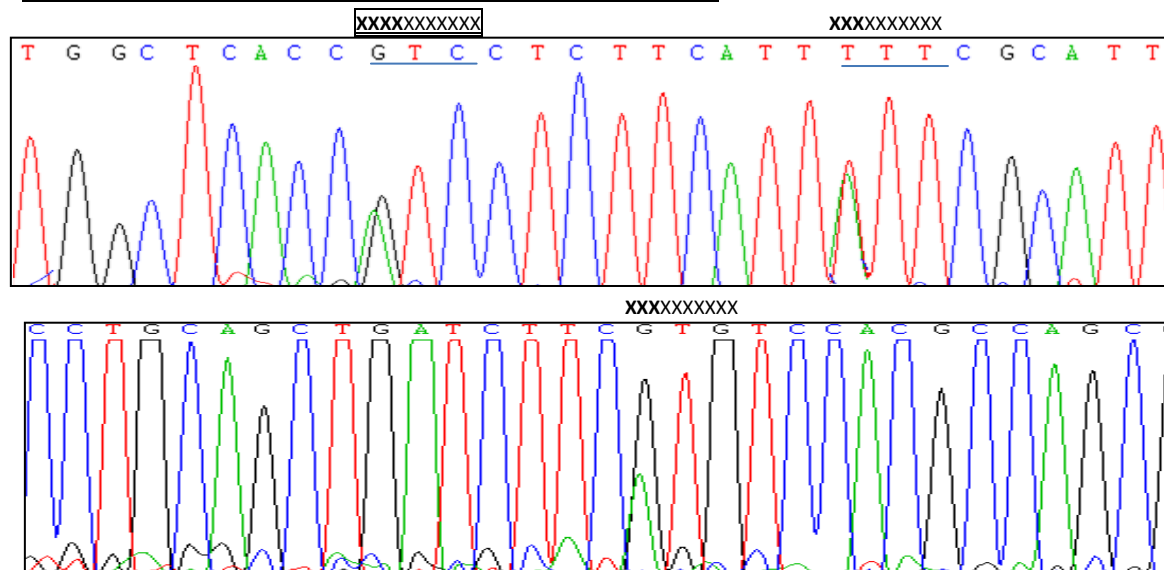
Templado →	23	24	25	26	27	28	29	30	31
ADN	A T C T G G C T C A C C A T C C T C T T C A T T T T T T								
RNAm →	U A G A C C G A G U G G U A G G A A G U A A A A A A								
anticodón →	A U C U G G C U C A C C A U C C U U C U U C A U U U U U								
aminoácido	Ile	Trp	Leu	Thr	Ile	Leu	Phe	Ile	Phe
símbolo	I	W	L	T	I	L	F	I	F

REFERENTE:

Tipo de aminoácido	ACIDO (pH<6)	BASICO (pH>6)	POLAR SIN CARGA	R NO-POLAR
--------------------	--------------	---------------	-----------------	------------

Figura No. 6.5.36.

c.79 G>A, (p.V27I) + c.91 T>A, (p.F31I) + c.250 G>A, (p.V84M)



NOTA: Los colores de los perfiles son los que producen los fluoróforos a los de las bases nitrogenadas.

¿Por qué LA DIMUTACION [c.91T>A+c.250G>A] es ‘San Carlos’ ?

En una de las familias donde hay más de un caso, la mitad de sus apellidos proceden del municipio de San Carlos; la otra también con patrón recesivo, tiene 3/8 apellidos de Tampico Tamps., 2/8 de Salamanca Gto., 1/8 de Atlixco Puebla, 1/8 del estado de Hidalgo y 1/8 desconoce (Fams. Nos. 43 y 49).

De los N=72 apellidos ancestrales posibles de las n=9 familias con la *dimutación*, se conocen n=69 (0.96) y de éstos, se conoce la procedencia geográfica de n=65. En estos se detectaron siete isonimias (9.7%) (Cuadro No. 6.5.24.), de las cuales solamente una podría ser simpátrica: los Rodríguez del municipio de San Carlos, Tamaulipas que es el origen ancestral de 1 *Hernández*, 1 *González* y 1 *López* pero además de otros cuatro apellidos (*Torres*, Fam. No. 42; *Salazar*, *Valdez* y *De la Serna*, Fam. No. 43); en total, 9/72 (0.125) apellidos ancestrales, de tres familias de Tamaulipas no consanguíneas pero sí simpátricas por razones geográficas (municipio de San Carlos aunque proceden de distintas poblaciones del interior).

Cuadro No. 6.5.24.

APPELLIDOS ANCESTRALES e ISONIMIAS en FAMILIAS CON DI y TRIMUTACIONES en GJB2

FAMILIAS	PROCEDENCIA	LINAJE PATERNO				LINAJE MATERNO			
[c.91T>A + c.250G>A]									
13	Michoacán	SORIA	¿?	¿?	¿?	GARCIA	¿?	¿?	¿?
41	Tamaulipas	SAUCEDA	SOLANO	MARTINEZ	MEDELLIN	HERNANDEZ	QUIÑONES	PICHARDO	GUADARRAMA
43	Tamaulipas	OLVERA	REYES	HERNANDEZ	URIAS	SALAZAR	VALDEZ	Dela SERNA	GONZALEZ
46	Tamaulipas	MANZANARES	ZAPATA	FLORES	MARIN	HERNANDEZ	TREJO	PECINA	GALLEGOS
48	Tamaulipas	PALOMINO	¿?	MENDOZA	¿?	RIVERA	MATEOS	MARTINEZ	GALVAN
49	Tamaulipas	VELAZQUEZ	SEGOVIANO	DIAZ	¿?	VALENCIA	CASTILLO	GOMEZ	JIMENEZ
51	Tamaulipas	CARDENAS	GONZALEZ	GONZALEZ	DE LA CRUZ	JUAREZ	HINOJOSA	MENDOZA	LOPEZ
[c.91T>A + c.250G>A + c.79G>A]									
37	Tamaulipas	LOPEZ	RODRIGUEZ	SIFUENTES	VILLANUEVA	CISNEROS	GIL	GARCIA	CASTRO
42	Tamaulipas	SERON	BAEZ	TORRES	ZAPATA	HERNANDEZ	RODRIGUEZ	LINARES	TREVIÑO
[c.250G>A + c.132G>A]									
45	Tamaulipas	FLORES	¿?	HERNANDEZ	¿?	VAZQUEZ	CRUZ	VELAZQUEZ	BOCANEGRRA

NOTA.- Hubo siete isonimias: Hernández (5 veces: de El Mante, Tamps.; Sta. Catarina, SLP; Güemez, San Carlos, y Ciudad Victoria, Tamps.); González (3 veces: San Carlos, Santa Elisa, y Abasolo, Tamps.); dos veces los García (Maravatio, Mich. y Jaumave, Tamps.), López (Tampico, y San Carlos, Tamps.), Martínez (Zaragoza, NL y Tampico, Tamps.), Mendoza (Tampico, Tamps. y se ignora), y Rodríguez (ambos de Sn Carlos, Tamps.).

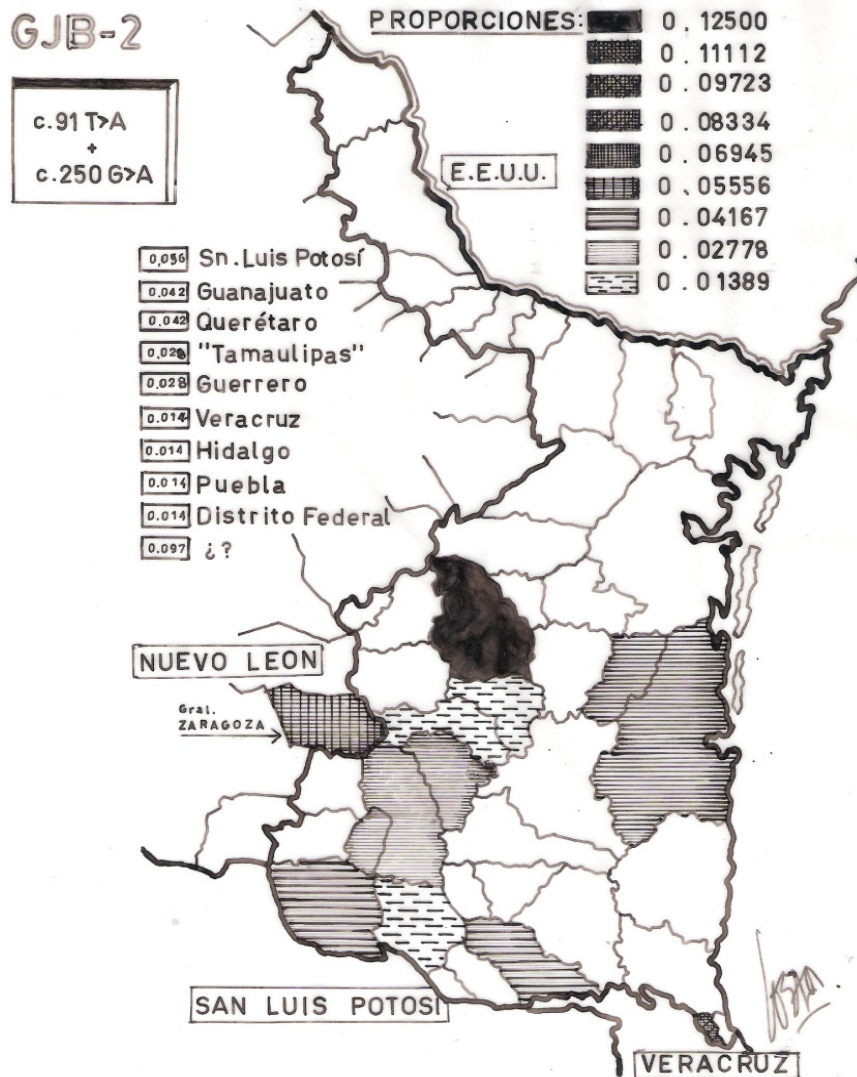
La alta proporción de apellidos ancestrales (1 de cada 8: 0.125) del mismo municipio, es la razón por la que a la dimutación c.91 T>A + c.250 G>A del gen GJB2, le nombro ‘San Carlos’.

Las isonimias mencionadas, en relación a la dimutación de interés, ocurren en cada linaje parental en proporciones muy cercanas al 0.50 en cada uno. En una familia (No. 46) hay una sola isonimia y en el resto dos (incluso tres, como en la familia No. 51); si aunamos los otros cuatro apellidos simpátricos por geografía, por cada linaje parental habrá al menos un ‘alelo neutro’ o apellido que encuadra con el patrón de herencia autosómico recesivo.

Para mapear a Tamaulipas se asignó un valor de 0.01389 (1/72) a cada apellido ancestral de las n=9 familias con la di/ trimutación considerando ocho apellidos/ familia (uno por bisabuelo, parientes de 3^{er} grado del caso índice). Sumatoria y proporciones revelaron la importancia del municipio de *San Carlos* y la posible presencia en la mitad sur, de la *dimutación* (Figura No. 6.4.37.): aparece un “camino” longitudinal (municipios de Tula-Palmillas-Jaumave-Victoria-Güemes-Padilla-San Carlos y algunos vecinos, como Ocampo, Mante y General Zaragoza en Nuevo León, y otros de San Luis Potosí), y otros dos ‘núcleos’: Soto La Marina/ Abasolo, y Tampico (12/43: 0.28 mpios. de Tamaulipas).

Figura No. 6.5.37.

EL MUNICIPIO DE SAN CARLOS CROIX Y OTROS DE INTERES PARA LA DIMUTACION según procedencias de apellidos ancestrales de los casos índice



HISTORIA, MIGRACION Y SELECCIÓN NATURAL DEL ACTUAL MUNICIPIO SAN CARLOS:

El 6 de junio de 1766 se fundó *San Carlos* y en 1770 la *Villa Nueva de San Carlos Croix* (en honor al 45° Virrey Carlos Francisco, Marqués de Croix) o *Tetillas*, como parte de la Custodia franciscana de Rio Verde (de San Luis Potosí) en el Nuevo Santander (hoy Tamaulipas). En 1762, 1796 y 1798 hubo epidemias y desastres agrícolas que menguaron mucho a la población aunadas a la fuga 'hacia los montes'. En 1798 habían n=735 habitantes no indígenas, n=760 en 1800 y n=700 en 1802, cuando Fray Pío Simiano o.f.m. informó que "los indígenas de Croix han sido mudados a las misiones de las Palmas y Angeles" (al SO de San Carlos) (Refs. Nos. 11, 24, 26, 70, 71, 185).

6.5.3.1.11. GEN(ES) SIN MUTACION, SILVESTRE(S) o 'Wild type'

Las frecuencias del gen *GJB2* silvestre o no mutado (*Wt*) fueron entre 0.629 a 0.374; *general de 0.507* y para *GJB6* prácticamente de 1.000 la distribución del gen silvestre varía (Figura No. 6.5.38. y Cuadro anexo).

Figura No. 6.5.38.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DEL GEN SILVESTRE ('Wild type') o SIN MUTACION



ESTIMADO DE LA DISTRIBUCION DE *GJB2* EN DISTINTAS REGIONES GEOGRAFICAS

ENTIDAD FED.	FAMILIAS	ALELOS	MUTADOS	NO MUTADOS
MICHOACAN	21	42 (22%)	25 (21%, 0.60)	17 (24%, 0.40)
DURANGO	15	30 (16%)	22 (18%, 0.73)	8 (11%, 0.27)
COAHUILA	12	24 (13%)	17 (14%, 0.71)	7 (10%, 0.29)
TAMAULIPAS	16	32 (17%)	32 (27%, 1.00)	0 (0%, 0.00)
SG-HGM	31	62 (33%)	23 (19%, 0.37)	39 (55%, 0.63)
TOTALES	95	190 (101%)	119 (0.63)	71 (0.37)

FUENTES: Geotipificaciones familiares.

SG-HGM: Pacientes del Servicio de Genética del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA, provenientes del norte y de los estados de Querétaro, México y DF.

[Del total de alelos *GJB2* a considerar (de N=95 casos/ familias genotipificadas) N=190 alelos, n=119 (0.63) presentaron alguna mutación, que se ilustran en páginas previas. El resto (n=71, 0.37) corresponde a los alelos silvestres (o 'Wild type'). Se destaca la gran semejanza que tiene entre sí el Norte de la República y que debe trabajarse más en el Centro. No se ilustran en mapas las mutaciones *c.35 G>A* (de Coahuila), *c.57 C>A*, *c.94 C>A* (de Michoacán), *c.188 T>C* (del Distrito Federal), *c.101 T>C* (del estado de México), ni *c.139 G>T* (también del estado de México) por haberse encontrado solo particulares de esas entidades aunque la cobertura geográfica de las mutaciones con mapa o sin él, podría no limitarse a las entidades federativas ilustradas, sino a otras más atendiendo a las procedencias ancestrales de las familias de los casos índice].

6.5.3.2. MUTACIONES ENCONTRADA EN EL GEN *GJB6*

En ningún caso de las familias multirreferidas la secuenciación del gen *GJB6* mostró alteración alguna. Empero, la

6.5.3.2.1. MUTACION POR DELECIÓN *c.delGJB6-D13S1830* de 342kb del extremo 5' que afecta a las porciones IC1, TM1, EC1, TM2 y mitad de la EC2, que se ha encontrado en homo y heterocigotos, o en posición *trans* con mutación en *GJB2* (y que por afectar a dos genes, se ha denominado por herencia *digénica*), se encontró solamente en un único *propositus* procedente del noreste del país y asociada a *c.35delG* (como reportan Del Castillo I et al., Ref. No. 41); ésta, fue reportada por Martínez Saucedo Mirna (como cartel denominado 'ANÁLISIS DE LA DELECIÓN DEL GEN *GJB6* EN PACIENTES HETEROCIGOTOS PARA EL GEN *GJB2* CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN MEXICANA' en el XXXVII Congreso Nacional de Genética Humana AMGH, Guadalajara Jal. 2012, y tema de su Tesis de Especialización en Ciencias Médicas UNAM, 2013; contribución para Loeza-Becerra F et al, 2014: "*Particular distribution of the GJB2/GJB6 gene mutations in mexican population with hearing impairment*", Ref. No.113). Aquí la menciono, porque es parte de la publicación citada.

7.

DISCUSSION

Sub - INDICE de

		Pag.
7.	DISCUSION	183
7.1.	SESGOS	185
7.2.	COMPARATIVAS CON ESTUDIOS 'PARES'	185
7.3.	LAS MUTACIONES PUNTUALES DE ESTE ESTUDIO	189
7.3.1.	CAMBIO DE AMINOACIDOS y REPERCUSIONES	189
7.3.2.	LAS MUTACIONES y LAS PORCIONES PROTEICAS DE Cx 26	197
7.3.3.	FUERZAS SELECTIVAS DETECTADAS y POSIBLE IMPACTO	197
7.4.	ASPECTOS CLINICO - EPIDEMIOLOGICOS	199
7.4.1.	LA DISCAPACIDAD AUDITIVA y LAS DISTINTAS REGIONES	199
7.4.2.	LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS	200
7.4.3.	LOS CONTROLES Y LA BUENA AUDICION	202

7. DISCUSION

7.1. SEGOS

Los participantes procedieron de centros de atención para discapacidad auditiva asistenciales o educativos, lo que les da representatividad pero no puede asegurarse que quienes no han acudido a este tipo de centros (por ignorancia, apatía, desilusión, etc.) sean exactamente como los estudiados. La sustitución de casos de Sonora por los del Servicio de Genética en realidad no afecta los resultados moleculares en sí; acaso alguna frecuencia alélica y cuatro del Centro. Aunque la “n” se calculó lo mejor posible, pudiera ser que alguna fracción de este tipo de población haya quedado fuera de consideración. No obstante, de haber *sesgos de selección* al reclutamiento, no consideramos que invaliden o manipulen los resultados.

Respecto a *sesgos de interpretación*, podría haber más bien errores al informar (y luego interpretar) sobre la morbilidad recopilada en las genealogías pues no se corroboraron diagnósticos. Por lo demás, van acorde a la perspectiva nacional.

La proclividad del *doctorando* hacia las comunidades indígenas, el mestizaje, etc. (aspectos de antropología física médica) motivó a ahondar quizá algo más que lo necesario sobre otros aspectos como lo histórico-demográfico, pues aunque son parte obligada en cualquier estudio genético poblacional (Cavalli-Sforza y Bodmer; Ref. No. 24, Cap. 2), el auxilio del estudio de los apellidos (Lasker WG; Ref. No. 105) y los agregados que experiencias previas han dado (Loeza Becerra F; Refs. Nos. 112 y 113), contribuyó a un mayor esclarecimiento y comprensión de los hallazgos. El empleo de marcadores genómicos de *ancestría* puede minimizar o *cuasi* anular el sesgo de interpretación de orígenes ancestrales y convendría haberlo realizado, pero no se contó con los apoyos necesarios. Es tarea pendiente y relevante.

La identificación de apellidos y orígenes geográficos no les señala como portadores *obligados* de tal o cual herencia y en modo ninguno, indicadores de patología. Reflejan los ancestros y sus procedencias geográficas a la vez que orientan a la búsqueda de marcadores.

La *simpatria biológica* de los acervos genómicos asentados en las varias regiones geográficas y su configuración, el medio ambiente (microclimas, hábitats, fisiografía, flora y fauna locales), etc., permite alertar sobre detección temprana y oportuna sobre defectos en la audición (y otros problemas). Uno de los aspectos más relevantes de este estudio nos parece que es la diferenciación genética y geográfica de las mutaciones detectadas a pesar de las variaciones fisiográficas de las regiones estudiadas en más de un siglo que traduce, a nuestro entender, más aspectos genéticos que ambientales. El análisis de los censos de población 1900-2010 lo apoya y minimiza un posible sesgo de interpretación, pero no lo anula.

7.2. COMPARATIVAS CON ESTUDIOS ‘PARES’:

La conservación de la secuencia proteica en Cx26 es mayor hacia el extremo amino y menor hacia el carboxilo. Este hecho hace relevantes a las mutaciones encontradas según lo reportado con anterioridad por no ser frecuentes: en las porciones proteicas intracelulares hay n=6/56, 0.11 (en IC1 4/17, 0.24; en IC2 1/34, 0.03; en IC3 1/5, 0.20). En las transmembranales hay n=9/42, 0.21 (en TM1 6/5 -solo p.V27I reportada-; en TM2 1/21, 0.05; en TM3 1/7, 0.14; y en TM4 1/9, 0.11). En extracelulares hay n=6/51, 0.12 (en EC1 5/26, 0.19 y en EC2 1/25, 0.04).

Agregando estas n=12 mutaciones (realmente muy pocas para toda la extensión geográfica muestreada) a las de los otros reportes, se completan N=23/159 (14.5%) en *GJB2* (con dimutación ‘San Carlos’) y n=1 en *GJB6* para toda la República Mexicana (Cuadro No. 7.1.).

Cuadro No. 7.1.

FRECUENCIAS ALELICAS de MUTACIONES en GJB2 y GJB6 en la REPUBLICA MEXICANA

#	MUTACION	PEPTIDO	ESTE ESTUDIO y REF. No. 113*	Castro CDM**	Arenas SML***	Mendelsberg FP****	Hernández JAA*****
<i>GJB2</i>	NO ('Wild type')	Normal	71 (0.502)	34 (0.523)	97 (0.638)	¿?	¿?
1.	c. 35delG	p.G12fs	41 (0.216)	4 (0.061)	12 (0.079)	1 (0.09)	"SI"
2.	<i>c.ins 35 G</i>	-	-	-	-	1 (0.05)	-
3.	<i>c. del 167T</i>	<i>p.L56fs</i>	-	-	2 (0.013)	1 (0.05)	-
4.	<i>c. 34 G > T</i>	<i>p. G12C</i>	-	-	-	1 (0.05)	"SI"
5.	c. 35 G > A	p. G12D	2 (0.011)	-	-	-	"SI"
6.	c. 57 C > A	p. S19R	2 (0.011)	-	-	-	-
7.	c. 79 G > A	p. V27I	24 (0.106)	21 (0.323)	32 (0.210)	2 (0.18)	-
8.	c. 91 T > A^{DM}	p. F31I	10 (0.053)	-	-	-	-
9.	c. 94 C > A	p. R32S	1 (0.005)	-	1 (0.007)	-	-
10.	<i>c. 94 C > T</i>	<i>p.R32C</i>	-	-	1 (0.007)	-	-
11.	<i>c. 95 G > T</i>	<i>p. R32L</i>	-	-	1 (0.007)	-	-
12.	c.101 T > C	p.M34T	1 (0.005)	1 (0.015)	-	-	-
13.	c.132 G > A	p. W44*	1 (0.005)	-	-	-	-
14.	c.139 G > T	p. E47*	1 (0.005)	1 (0.015)	1 (0.007)	-	-
15.	<i>C.167del T</i>	<i>p.L56fs</i>	-	-	2 (0.013)	-	-
16.	c.188 T > C	p. V63A	1 (0.005)	3 (0.046)	-	-	-
17.	c.250 G > A	p. V84M	35 (0.184)	-	3 (0.020)	-	-
18.	c. 91 T > A + c.250 G > A	p. F31I + p. V84M	[10 (0.053)]	-	-	-	-
19.	<i>c.365 G > T</i>	<i>p. K122I</i>	-	-	1 (0.007)	-	-
20.	<i>c.427 C > T</i>	<i>p.R143W</i>	-	1 (0.015)	-	-	-
21.	<i>c.551 G > A</i>	<i>p.R184Q</i>	-	-	1 (0.007)	-	-
22.	<i>c.585 G > C</i>	<i>p.M195I</i>	-	-	1 (0.007)	-	-
23.	<i>c.645_648del TAGA</i>	¿?	-	-	-	-	"SI"
<i>GJB2</i>	TOTAL DE ALELOS:		190	130 (0.998)	152 (1.002)	22 (0.37)	n.e.
<i>GJB6</i>	GJB6 'Wild type'		190 (1.000)	-	-	¿?	-
24.	del (GJB6-D13S1830)		1 (0.006)	-	-	¿?	-
<i>GJB6</i>	TOTAL DE CROMOSOMAS:		166 (1.000)				

^{DM}: Esta mutación se encontró siempre con la mutación c.250 G>A (Dimutación 'San Carlos'), nunca como "única".

*: Este estudio, y el reporte de: F Loeza-Becerra, MR Rivera-Vega, M Martínez-Saucedo et al: **Particular distribution of the GJB2/GJB6 gene mutations in Mexican population with hearing impairment** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 78 (2014): 1057-1060 (Ref. No. 113); la sumatoria de las frecuencias en *GJB2* da más del 1.000 por di y tri mutaciones; *GJB6*, por Ref. citada.

** DE: Castro Coyotl Dulce María: **Análisis de las mutaciones del gen GJB2 en hipoacusia neurosensorial no-sindrómica en una muestra de población mexicana** Tesis de Especialización en Genética Médica, Fac. Medicina UNAM/ Hospital Gral. de México SSA, 2009 [De los resultados de las TablasNos. 4, 5 y 6, pp.31 y 37 se dedujeron las frecuencias pues no están reportadas] (Ref. No. 6).

***DE: ML Arenas Sordo, I Menéndez, E Hernández-Zamora et al: **Unique Spectrum of GJB2 in Mexico** *Int. J. Ped. Otorinol.* 76 (2012) 1678-1680 [Table 1: GJB2 Alleles observed in 76 deaf probands], p.1679] (Ref. No. 2).

****DE: P Mendelsberg-Fishbein, CS Márquez-Avila, C García-Delgado et al: **Importancia del diagnóstico de mutaciones en el gen de la conexina 26 en el manejo integral de la sordera congénita no sindrómica** *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(2): 89-97.

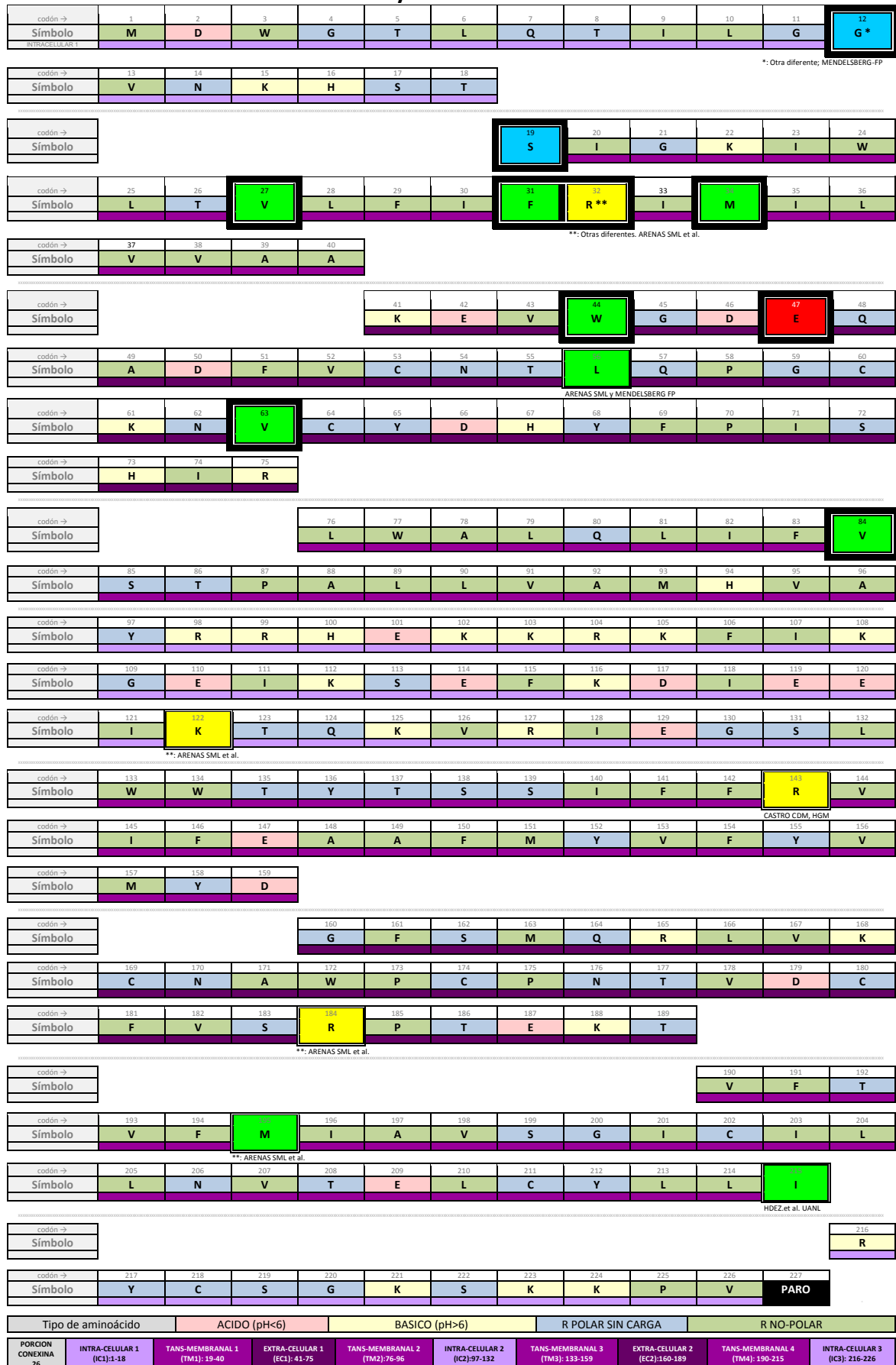
*****DE: AA Hernández-Juárez, JD Lugo-Trampe, LD Campos-Acevedo et al: **GJB2 and GJB6 mutations are an infrequent cause of autosomal-recessive non syndromic hearing loss in residents of Mexico (Abstract)**, IJPORL 2014, laelmar@yahoo.com.mx

En los estudios referidos no se consignan las frecuencias génicas; se obtuvieron por los datos de los autores (F. LOEZA B.)

Si se consideran para análisis y discusión los codones para la síntesis de la proteína Cx26 y los tipos de a.a. incorporados (tomando en cuenta las proporciones esperadas 'silvestres' y las observadas 'mutantes'), hay n=16/226 codones (7%) con mutación en *GJB2* para sordera: 9/16 para a.a. NO POLARES (0.56 vs. 0.48); 4/16 para a.a. BASICOS (0.25 vs. 0.14); 2/16 para a.a. POLARES SIN CARGA (0.13 vs. 0.30) y solamente 1/16 (0.06 vs. 0.08) para a.a. ácido (Figura No. 7.1.)

Figura No. 7.1.

ESTRUCTURA PRIMARIA de Cx 26 y MUTACIONES en LA REPUBLICA MEXICANA



El codón con mutaciones más próximo al codón de inicio en *GJB2*, es el #12 en IC1 (la *c.35delG* y la *c.35 G>A*) y el más distante en el codón #84 en TM2 (*c.250 G>A*). Los reportes de otros autores sobre esto, señalan como regiones proteicas más afectadas son IC2, TM3, EC2 y TM4. Los datos sobre procedencia de las muestras son “zona conurbada al DF (o Monterrey)” y sujetos aislados (Figura No. 7.1.) Esta es una gran diferencia, puesto que este reporte presente es en familias de las entidades federativas multimencionadas y unos pocos casos del centro del país. Consideramos que no es sesgo de selección, sino que la población norteña sí difiere de la del centro-sureste de donde provienen las muestras de los otros estudios.

De los N=16 codones de interés ilustrados, solo **cuatro** son concordantes con los resultados de los otros autores que se presentan (Cuadro No. 7.1.): el #12 (con la delección detectada por todos, ‘clásica’ de origen europeo *c.35delG* que la presentan así como la más común en la República Mexicana y por el primer mestizaje español, ubicuo; además, en este mismo codón encontramos la mutación dominante, norteña, *c.35G>A* reportada también por Hernández JAA [Hernández-Juárez AA et al., *IJPORL*, 2014; laelmar@yahoo.com.mx]; es relevante también el codón, porque se ha encontrado una inserción y una transversión por Mendelsberg-Fishbein P et al. [*Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(2):89-97]. Este codón en región IC1 (de las más conservadas), es un ‘punto caliente’.

El codón #27 con la transición *c.79 G>A* se ha mencionado por todos -excepto por Hernández JAA, en el norte (¿Nuevo León?) -, y esta mutación tomada como ‘polimorfismo’ en lo reportado, consideramos que debe ser re-valorada, sobre todo en las repercusiones clínicas pues en las familias estudiadas del centro-occidente y norte del país, sí la encontramos asociada a patología auditiva, y la más severa; es la 2ª más frecuente en la República Mexicana.

Las mutaciones en los codones #32 (*c.94 C>A*) y #84 (*c.250 G>A*) también fueron detectadas por Arenas SML et al., y la segunda mutación también por el grupo de Claudia Carranza en población mayanese de Guatemala (Carranza C, INVEGEM Guatemala, comunicación personal). Es la tercera en frecuencia en la República Mexicana (y más allá) y predomina en la ‘Huasteca Tamaulipeca’ (región que tuvo grupos amerindios cuyas lenguas pertenecen al Grupo Macromaya –M. Swadesh– lo que explicaría su presencia en Guatemala).

Las frecuencias reportadas según la *mediana* con las aquí encontradas, varían principalmente para el ‘polimorfismo’ *c.79 G>A* y el gen silvestre (*‘Wild type’*) aunque sin diferencias significativas pero sí reflejan *procedencia geográfica de la muestra* (poblaciones distintas, fundadoras y mestizajes), *efecto de fundador* en algunas y seguramente también *selección natural* (Cuadro No. 7.2.).

Cuadro No. 7.2.

COMPARATIVA ENTRE PROPORCIONES GENICAS EN LA POBLACION MEXICANA

NUCLEOTIDO	PROTEINA	ESTE ESTUDIO vs. Castro CDM*	Vs. Arenas SML**	Castro CDM* vs. Arenas SML**
<i>Wild type</i>	<i>Wild type</i>	$z=0.20, p>0.05$ n.s.	$z=1.77, p>0.05$ n.s.	$z=1.101, p>0.05$ n.s.
<i>c.35delG</i>	<i>p.G12fs*</i>	$z=0.74, p>0.05$ n.s.	$z=1.09, p>0.05$ n.s.	$z=0.246, p>0.05$ n.s.
<i>c.79G>A</i>	<i>p.V27I</i>	$z=1.81, p>0.05$ n.s.	$z=1.04, p>0.05$ n.s.	$z=0.962, p>0.05$ n.s.
<i>c.94C>T (G>A)</i>	<i>p.R32S</i>	-	$z=0.02, p>0.05$ n.s.	-
<i>c.188 T>C</i>	<i>p.V63A</i>	$z=0.32, p>0.05$ n.s.	-	-
<i>c.250G>C</i>	<i>p.V84L</i>	-	$z=0.71, p>0.05$ n.s.	-

[En las mutaciones que enseguida se discuten hay movimiento de ‘gana-pierde’: cuatro mutaciones “ganan” peso, radicales o átomos, y las otras cuatro “pierden” a causa tanto de *transiciones* (3 o 2) cuanto de *transversiones* (1 o 2), lo que ocurre también en las de EC1 de codón de paro (1 y 1). Esto rubrica la importancia del *sitio*: regiones transmembranales].

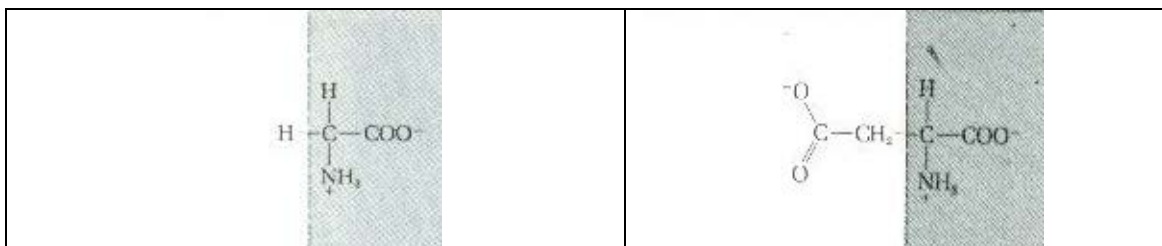
7.3. LAS MUTACIONES PUNTUALES DE ESTE ESTUDIO

7.3.1. LAS MUTACIONES Y LAS PORCIONES PROTEICAS DE Cx 26

Cambio de aminoácido en la primera región intracelular **IC1** :

1.- **DELECIÓN c.35delG**: Esta mutación genera corrimiento en el marco de lectura muy al inicio de la proteína desde una zona particular: un lote de seis guaninas contiguas (de las que corresponden una al codón #10, tres al codón #11, y dos al codón #12), de las que se afecta una de ellas, y por eso generalmente la proteína resultante varía grandemente (por distinta composición debido a la lectura de “codones” resultantes).

2.- **TRANSICIÓN c.35 G>A, p.G12D** (Dominante, en Coahuila)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

GLICINA (Gly, G; Pm=75; Polar s/ carga)

→

ACIDO ASPARTICO (Asp, D; Pm=133; Acídico)

[La molécula *gana* peso (75→133), y *gana* 2 carbonos: 1 metilo y 1 carboxilo]

El cambio de a.a. confiere carga *negativa* que no tenía, y le modifica el peso molecular a casi el doble en ese punto. El cambio es tan drástico que toca a la isomería (afecta a la *configuración* u ordenamiento en el espacio de grupos sustituyentes en los estereoisómeros: no se pueden intercambiar sin ruptura de enlaces covalentes porque ya no pueden adoptar posiciones diferentes sin ruptura de enlaces al rotar); se desconfigura lo ‘nativo’ (funcional).

En la primera región transmembranal **TM1** :

3.- **TRANSVERSIÓN c.57 C>A, p.S19R** (Esporádica, y emigrados al D.F.)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

SERINA (Ser, S; Pm=105; Polar s/ carga)

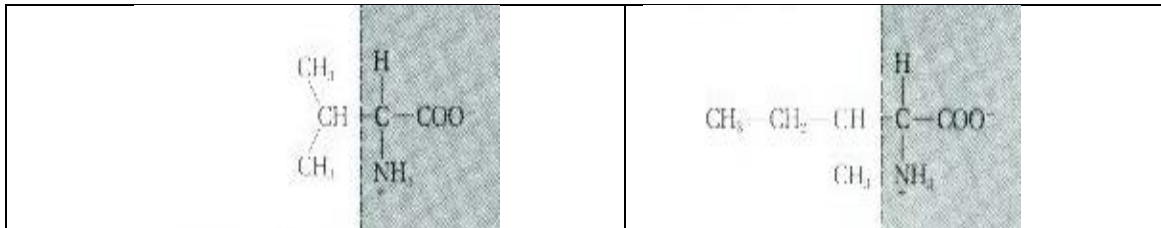
→

ARGININA (Arg, R; Pm=174; Básico)

[La molécula *gana* peso (105→174), y *gana* 3 carbonos y 3 aminos]

Aunque en distinto sitio, esta *transversión* tiene su contraparte en otra *transversión* (c. 94 C>A, p.R32S; ésta, con claro efecto autosómico dominante en una familia de Maravatío Michoacán), ambas en la región TM1. Seguramente la carga positiva que le confiere a la molécula esta mutación por los radicales *amino*, contribuye a que se modifique la *conformación*, si es que los enlaces lo permiten pues se alarga notablemente la molécula y se carga de nitrógenos. Es posible que algunos de los casos ‘*esporádicos*’ tengan realmente un patrón autosómico dominante (como en la contraparte –la otra *transversión*– aparece muy claramente).

4.- TRANSICION *c.79 G>A, p.V27I* (Ubicua, en todas las entidades)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

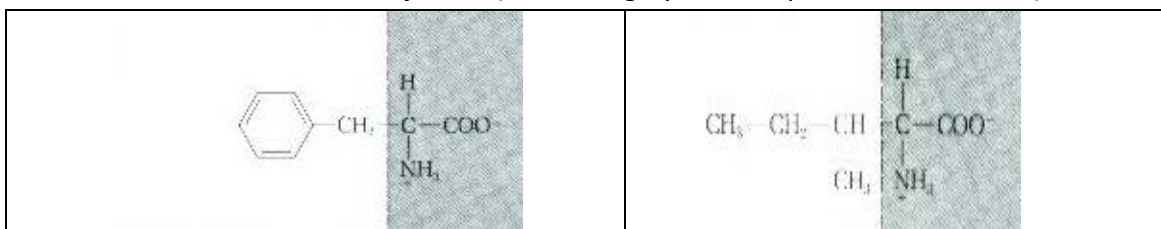


[La molécula *gana* peso (117→131) y *gana* 1 carbono]

A esta mutación donde participan a.a. no polares, se le considera “polimorfismo”; es la más ubicua (presente en todas las entidades federativas estudiadas); se ha descrito asociada a otra transición [*c.341>G, p.E114G*, Pandya et al, 2001; en Ref. No. 60], que no encontramos. La *asociación a otra(s) mutación(es) ¿herencia poligénica?*. Es causante de hipoacusia, en una familia con claro patrón *autosómico recesivo* y en los demás casos, *esporádico*(hijos unigénitos... ¿patrón recesivo realmente?). El cambio en la *conformación* seguramente le afecta a la *configuración* dado el carbono extra que adquiere y su posición en TM1.

A diferencia de las mutaciones precedentes, esta sí aparece en el repositorio bibliográfico ExAC (Exome Aggregation Consortium) como *Variante 13: 20763642 C/T, sin sentido, alelo no. 121350 con frecuencia de 0.04538, conteo alélico de N= 5,507 y n=768 homocigotos (0.14, es decir, 1 de cada 7)*. Esto amplía la información previa, de encontrarse en homo cuanto en heterocigocia con y sin sordera, en muchas poblaciones humanas. A pesar de estimarse una frecuencia de casi el 5% y de todo lo demás, se evidencia que muestra aspectos aún no bien conocidos o comprendidos. En este estudio se encontró asociada a la dimutación ‘San Carlos’ en un caso, con un patrón compatible con herencia recesiva y en muchos casos esporádica, también con y sin sordera pero más a ésta y con estudios audiométricos de lo más afectados en comparación a todos los demás... es posible que ‘potencie’ los efectos de otras mutaciones.

5.- TRANSVERSION *c.91 T>A, p.F31I* (En Durango y Tamaulipas, con *c.250 G>A*)



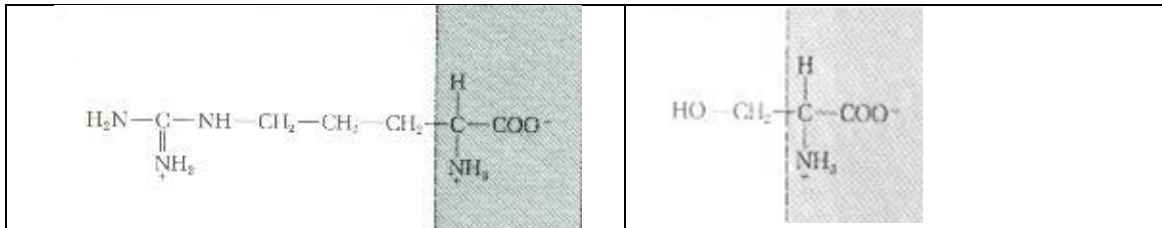
TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.



[La molécula *pierde* peso (165→131), y *pierde* el grupo fenólico y 3 carbonos]

Aunque los a.a. intercambiados sean ambos ‘no polares’, el cambio es tan drástico que va más allá de la isomería pues afecta tanto a la *configuración* (ordenación en el espacio de grupos sustituyentes en los estereoisómeros: no se pueden intercambiar sin ruptura de enlaces covalentes) cuanto a la *conformación* (ordenación en el espacio de grupos sustituyentes que son libres de adoptar muchas posiciones diferentes sin ruptura de enlaces covalentes porque pueden rotar); la ‘nativa’ (que es la que confiere la actividad biológica) puede perder su estabilidad (y función) y efecto nocivo en la audición... se encuentra en la dimutación ‘San Carlos’ en Tamaulipas [*c.91T>A, p.F31I + c.250G>A, p.V84M*], demostrada con genealogías y segregación (pendiente de realizar el estudio molecular definitorio) muestra un claro patrón *autosómico recesivo* (y ‘*esporádico*’). Esta mutación parece afectar a una caja ‘TATA’ del gen.

6.- TRANSVERSION c.94 C>A, p.R32S (Dominante, Maravatío Mich.)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

ARGININA (Arg, A; Pm=174; Básico)

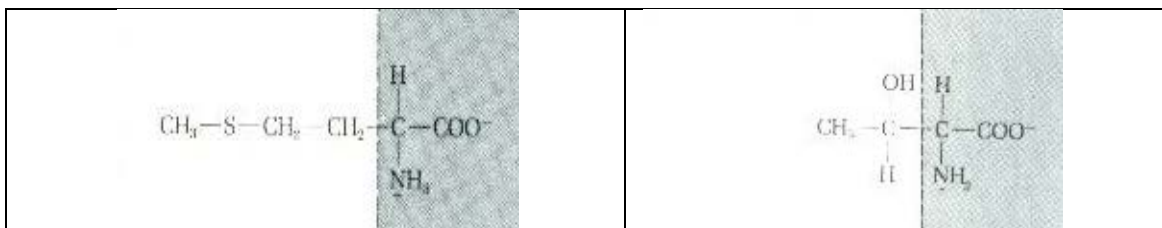
→

SERINA (Ser, S; Pm=105; Polar s/ carga)

[La molécula *mantiene* el peso (105→105), pero *pierde* 3 carbonos y 3 aminos]

Aunque en distinto sitio como ya se anotó, esta transversión tiene su contraparte en la otra transversión c. 57 C>A, p.S19R. En ésta, la pérdida de los carbonos y sobre todo de los radicales amino que le dan la carga positiva (alcalina o básica) le afectan directamente a la función, máxime que en esta región TM1 hay solamente dos a.a. básicos: éste y la lisina de la posición No. 22 que seguramente tienen papel fundamental para el paso del Ca²⁺ y que le confiere el claro efecto autosómico dominante (situación inversa a la observada en la mutación c.35G>A, p.G12D también dominante en la que la molécula por esa mutación puntual, toma un carácter ácido solo que *dentro* del citoplasma, que debe tener mayor carga positiva, a juzgar por la composición de la Cx26); por otra parte, la molécula no solamente pierde su carga, sino que se acorta aunque mantenga el peso molecular.

7.- TRANSICION c.101 T>C, p.M34T (Esporádico, Edo. México)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

METIONINA (Met, M; Pm=149; No Polar)

→

TREONINA (Thr, T; Pm=119; Polar s/ carga)

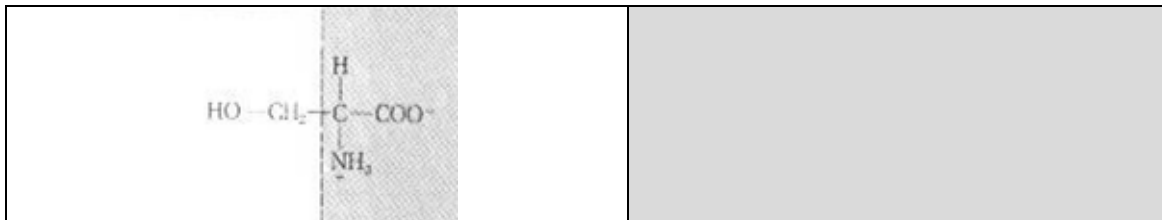
[La molécula *pierde* peso (149→119), y *pierde* 2 carbonos y un azufre]

Esta mutación también muestra afectación tanto en *configuración* cuanto en *conformación*: la rotación no es posible y la pérdida de un carbono pero sobre todo del azufre de la Metionina, único en toda la región TM1, le afectan a la función y sobre todo, por estar en esa región tan relevante. Es probable que sea más frecuente de lo que se vislumbra (un solo caso).

Esta mutación también aparece en el repositorio bibliográfico ExAC (Exome Aggregation Consortium) como *Variante 13: 20763620A/G, sin sentido, alelo no. 121354 con frecuencia de 0.008504, conteo alélico de N= 1,032 y n=13 homocigotos* (0.0125, es decir, poco más de 1 de cada 100). Por la frecuencia, cercana al 1%, casi alcanza el rasgo de *polimorfismo* de acuerdo a esta fuente informativa.

En la primera región extracelular **EC1** :

8.- TRANSICION *c.132 G>A, p.W44** (Tamaulipas)



TOMADA DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

TRIPTOFANO (Ser, S; Pm=105; No Polar)

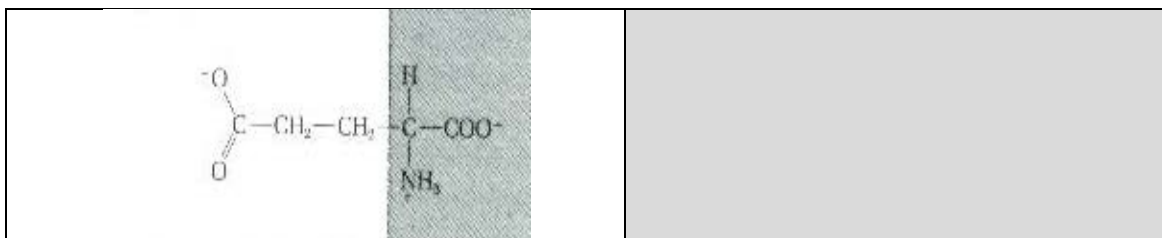
→

CODON DE PARO o TERMINACION

[La molécula *suspende* su síntesis]

Esta mutación se encontró concomitantemente con la Dimutación 'San Carlos' [*c.91T>A, p.F31I + c.250G>A, p.V84M*], lo que confirma la independencia de una y otra para provocar hipoacusia/ sordera. Más, al considerar que otros autores con otras mutaciones pero también en la misma posición/ codón, han reportado efecto dominante [Gasparini et al, *c.131G>C, p.W44S* a.a. no polar a polar sin carga (Serina); Denoyelle et al, *c.132G>C, W44C* a.a. no polar a polar sin carga (Cisteína); ambas, en Ref. No. 60], con lo que este sitio No. 132 (como el No. 35 citado arriba), se muestra como "punto caliente" (*'hot spot'*).

9.- TRANSVERSION *c.139 G>T, p.E47** (Edo. de México y D.F.)



TOMADA DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

ACIDO GLUTAMICO (Glu, E; Pm=147; Acídico)

→

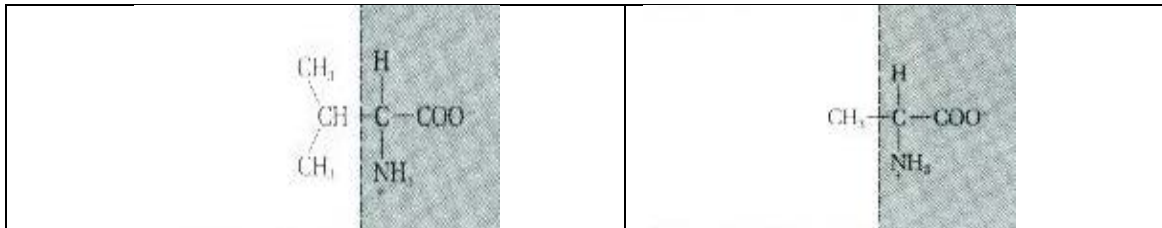
CODON DE PARO o TERMINACION

[La molécula *suspende* su síntesis]

Esta es la segunda mutación que produce un codón de paro (la otra es la previa). Esto pone en relevancia que las mutaciones de este tipo pudieran ser más abundantes de lo que se consideran, aunque geográficamente estén muy distantes. Es interesante que estas dos mutaciones "caponas" se den en la primera región extracelular: no permiten la formación de hemiconexones.

También aparece en el repositorio bibliográfico ExAC (Exome Aggregation Consortium), Variante 13: 20763582 C/A, efecto de paro, alelo no. 121236 con frecuencia de 0.0001485, conteo alélico de $N=18$ y con $n=0$ homocigotos; es decir, es 'rara'. Las dos mutaciones con señal de paro de la síntesis proteica, se ubican en la misma primera porción extracelular.

10.- TRANSICION c.188 T>C, p.V63A (Edo. de México y D.F.)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.



[La molécula pierde peso (117→89), y pierde 2 grupos metilo]

De nuevo, aunque los a.a. intercambiados sean ambos ‘no polares’, aquí el cambio puede afectar a la *conformación* (ordenación en el espacio de grupos sustituyentes que son libres de adoptar muchas posiciones diferentes sin ruptura de enlaces covalentes porque pueden rotar) pues no solamente pierde peso, sino que se acorta/ minimiza; aunque la configuración ‘nativa’ es más compleja que la mutada, es la que le confiere la actividad biológica y al perder *configuración* también su función. Aunque no es del tipo de las dos precedentes, su efecto puede ser similar: por su cortedad no permita conformar hemiconexones.

Está considerada también en el repositorio bibliográfico ExAC (Exome Aggregation Consortium), *Variante 13: 20763533A/G, sin sentido, alelo no. 121346 con frecuencia de 0.00004120, conteo alélico de N= 5 y con n=0 homocigotos*; es decir, es ‘bastante rara’. Este es uno de los casos por lo que es deseable que se hagan estudios de ancestría, pues la ciudad de México es muy cosmopolita.

En la segunda región transmembranal **TM2** :

11.- TRANSICION c.250 G>A, p.V84M (Michoacán, Durango y Tamaulipas)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

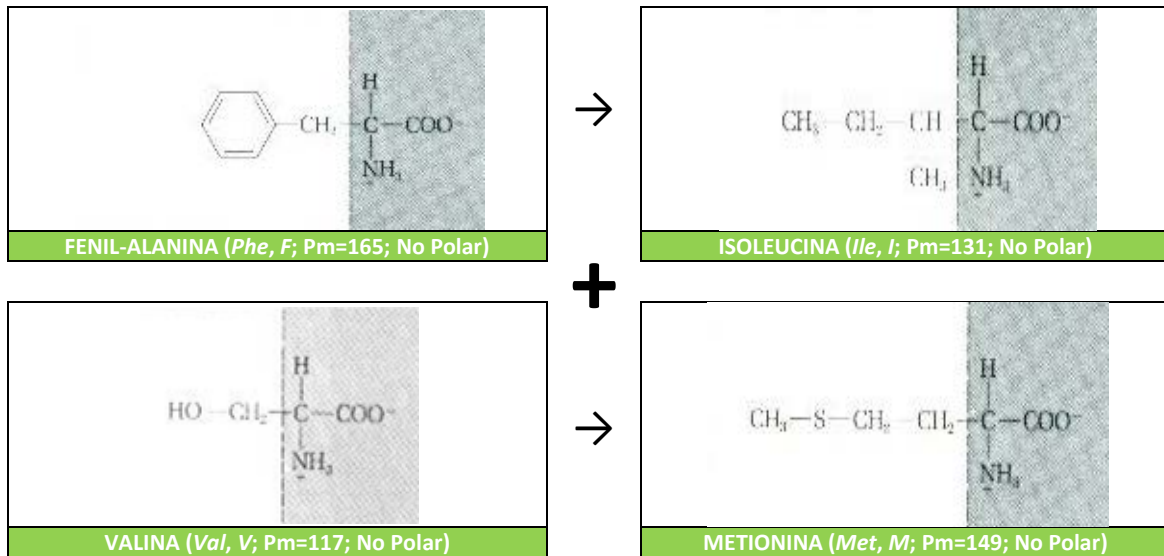


[La molécula gana peso (117→149), y gana 2 carbonos -un metilo- y un azufre]

Esta mutación es relevante: en esta región **TM2** hay solamente una Metionina en el codón no. 93 en forma silvestre; al mutar, se incorpora *otra* Metionina en el codón no. 84, a 9 codones de distancia... ¿forman enlace *disulfuro*? (si esto es así, se impide el paso del Ca²⁺ a la mitad de esta región proteica); además, gana peso molecular, tamaño y componentes bioquímicos. Por otro lado, esta mutación se ha encontrado también en Guatemala (Carranza CL, comunicación personal, nov. 2014) y forma parte de la Dimutación ‘San Carlos’ multicitada. En Norteamérica se han descrito la transversión c.250G>C, (p.V84L) y la transición c.251T>C, (p. V84A) [Putcha et al., 2007; Kelley et al, 1998 y Park et al, 2000; en Ref. No. 60], con lo que también el codón #84 se perfila como “punto caliente” (*‘hot spot’*). Está en el repositorio bibliográfico ExAC (Exome Aggregation Consortium), *Variante 13: 20763471C/T, sin sentido, alelo no. 121362 con frecuencia de 0.000008240, conteo alélico de N= 1 y n=0 homocigotos*; es decir, es ‘bastante más rara’, sin embargo aquí frecuente. Este hecho obliga y justifica que el tamizaje genético auditivo permanezca y se amplíe.

12.- LA DIMUTACION 'SAN CARLOS': TRANSVERSION + TRANSICION en *cis*

[c.91 T>A, p.F31I + c.250 G>A, p.V84M] (Esporádica/Recesiva, Tamaulipas)



TOMADOS DE: Lehninger AL: Bioquímica (8ª. reimpresión, 1984), Figuras 4-2 a 4-4, pp. 75-77.

[c. 91 T>A: La molécula *pierde* peso molecular (165→131), y *pierde* 3 carbonos y el anillo fenólico]

[c. 250 G>A: La molécula *gana* peso molecular (117→149), y *gana* 2 carbonos –un metilo– y un azufre]

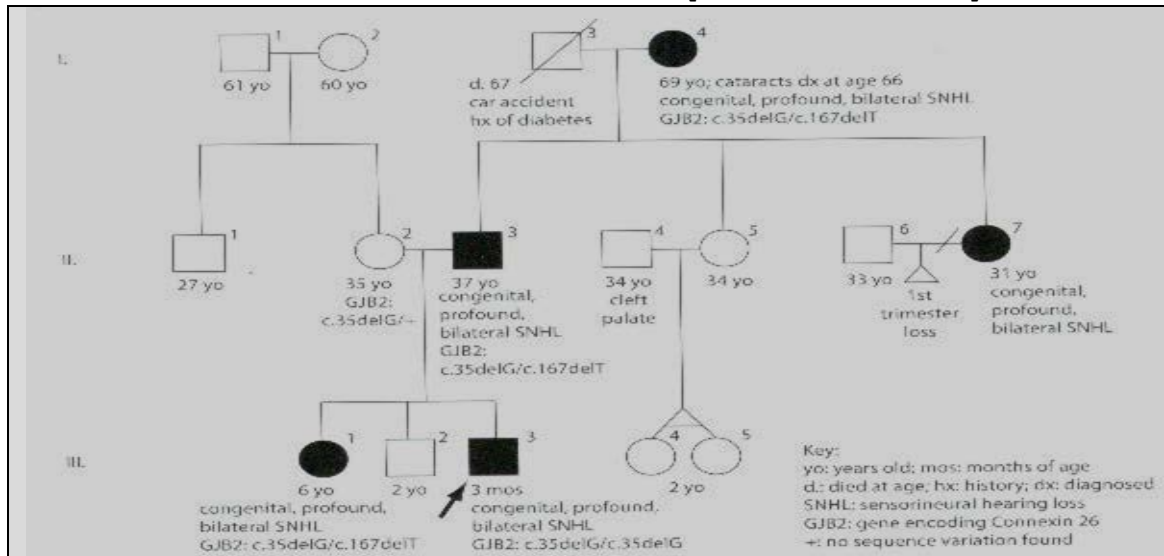
DIMUTACION RESULTANTE: peso molecular (-34, +32=-2), *pierde* 1 carbono –un metilo– y un anillo fenólico, y *gana* un 'S'

La DIMUTACION 'SAN CARLOS', que se compone de una transversión y de una transición en *cis* [c.91T>A, p.F31I + c.250G>A, p.V84M] tiene solo a.a. NO POLARES (este tipo de a.a. son los más abundantes y componen casi el 48% de Cx26) y afectan a las primeras dos regiones transmembranales de la proteína en sus porciones medias. La proteína en su estructura secundaria, forma α -hélices, por lo que los a.a. que las configuran *deben* rotar colocando sus grupos -R al exterior de la hélice para formar enlaces hidrógenos intracatenarios. Estos cambios no le permiten tomar la configuración nativa y por eso pierde la función. La primera mutación por transversión, le hace perder peso a la molécula (165→131), 3 carbonos y el anillo fenólico de la Fenilalanina; la segunda mutación por transición, le hace ganar peso (117→149), 2 carbonos –uno de ellos como radical metilo– y un azufre, de la Metionina. Así, el peso de esta molécula *dimutada* es prácticamente el mismo original (-34, +32 = -2) y en su *conformación* carece solamente de un metilo trastocando un anillo fenólico en TM1 e incorporando un azufre en TM2, justamente a mitad de las porciones más importantes... y ese azufre extra, en el codón #84 podría formar un enlace disulfuro con el otro de la Metionina sita en el codón #93... ni α -hélices bien hechas, ni paso del Ca^{2+} . Aunque los a.a. sean todos del mismo tipo ('no polares'), el cambio es tan drástico que va más allá de la isomería pues afecta tanto a la *configuración* (ordenación en el espacio de grupos sustituyentes en los estereoisómeros: no se pueden intercambiar sin ruptura de enlaces covalentes) cuanto a la *conformación* (ordenación en el espacio de grupos sustituyentes que son libres de adoptar muchas posiciones diferentes sin ruptura de enlaces covalentes porque pueden rotar); esta dimutación muestra un claro patrón *autosómico recesivo* (y 'esporádico').

El hallazgo de la dimutación 'San Carlos' es relevante: primero porque evidencia la *dimutación*, hecho sospechado en otros genes y patologías y que podría acontecer en otros sitios, lo que explicaría parte de "la confusa herencia delosordera". Una posible *dimutación* (aunque ni siquiera intuída) segregante por al menos tres generaciones en SNSNS, es la doble deleción europea [c.35delG + c.167delT], publicada en una genealogía por Alford RL y Darilek SA (Ref. No. 3, p.16): la abuela paterna del caso índice, el padre y una hermana la presentan; el propositus, no (Figura No. 7.2.)

Figura No. 7.2.

¿DIMUTACION POR DOBLE DELECCION [c.35delG + c.167delT]?



TOMADA DE: Alford RY y Darilek SA (Ref. No. 3, p. 16).

Segundo, porque parece tratarse de un efecto de fundador: el hecho de que ciertos apellidos sean sólo de esa *región*, antaño habitada por amerindios (semi)nómadas ahora extintos; de que el poblamiento de la zona haya sido dos siglos más tarde; y que se encuentre ‘asociada’ a otra mutación también recesiva (la *p.V27I*) y a una dominante (la *p.W44**), perfilan su autonomía.

Tercero: porque señala la importancia que tienen las porciones transmembranales para la función del paso del Ca^{2+} y la audición; las dos mutaciones, *transversión* y *transición*, se ubican a mitad de esos tramos.

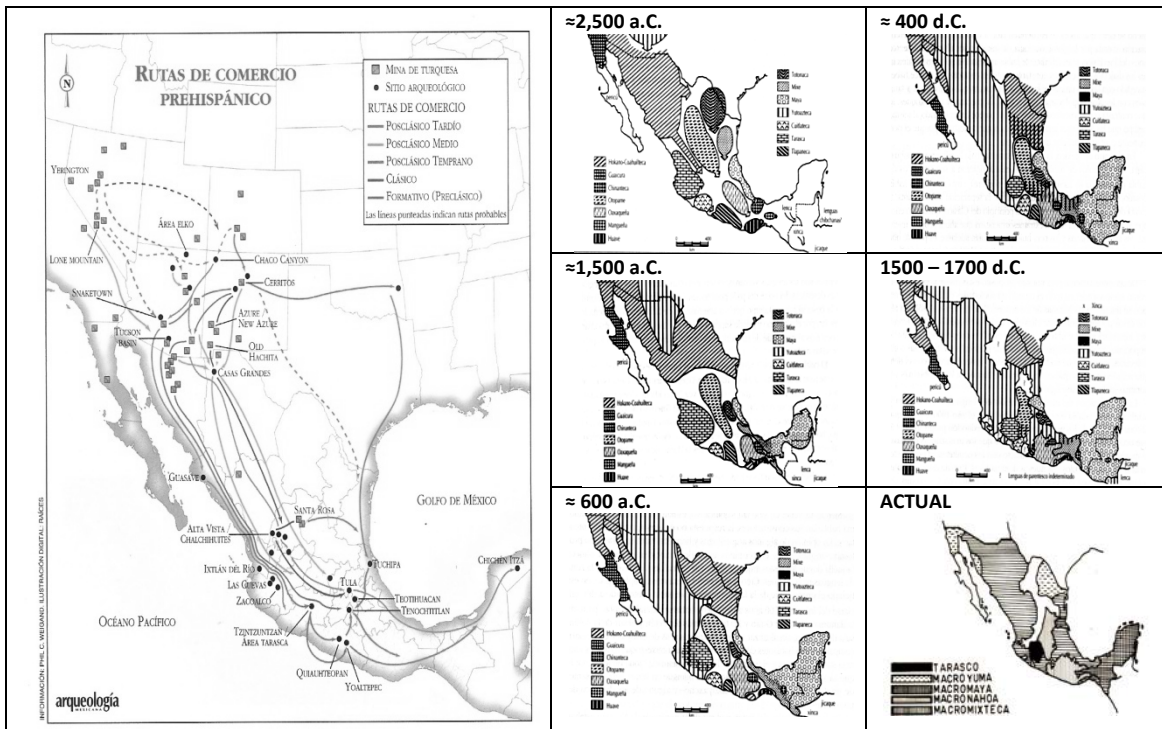
Cuarto: porque al encontrarse juntas, ambas mutaciones indican procesos ¿diversos? para un mismo material en un mismo medio ambiente. La mutación *p.F31I* nunca va sola.

No se han precisado molecularmente los orígenes ancestrales de las mutaciones por razones y obstáculos logísticos, administrativos y económicos. Es capítulo pendiente. Para subsanarlo, se hizo el estudio de los apellidos que mostró mestizaje distinto al del centro y sureste del país, en tiempos y componentes ancestrales. Realmente son pocas las mutaciones para hipoacusia/ sordera encontradas para tan grande extensión geográfica. En ese territorio es reconocible cierta *ruta* del Centro hacia el NO que sigue más o menos fielmente lo que se llamó en la época virreinal el “Camino de Tierra Adentro” y más antiguamente en épocas prehispánicas, el “Camino o Ruta de la Turquesa” según vestigios arqueológicos. Esto va acorde con las frecuencias y tipos de las mutaciones encontradas y más aún, hay un ‘ramal’ que iba hacia Tamaulipas, justamente por la región del municipio ‘San Carlos’ en la Huasteca (Figuras Nos. 7.3. y 7.4.), territorio donde se asentaron poblaciones amerindias hablantes de lenguas del grupo *Hokano-coahuilteca* (Refs. Nos. 58, 119 y 185) cuyos nombres *per se*, son evocatorios: *Zacatiles*, *Yaguatinej*, *Antiguos*, *Cadimas*, *Malincheños*, *Clanapam* (al NE), *Pizonos* y *Janambres* (al SO)..., y llegan al río ‘Purificación’ (Enciclopedia de México, Tomo 11, p.551).

Como se mencionó en ‘Resultados’ para esta dimutación, el poblado de San Carlos, San Carlos Croix o Tetillas se fundó hasta mediados del siglo XVIII (1766) para “población indígena” que fue menguada por al menos tres epidemias y hambrunas en 1762, 1796 y 1798 que dejaron en 1800 a pocos indígenas quienes fueron ‘*mudados a las Misiones de Las Palmas y de Los Angeles*’ al sur-oeste de San Carlos; ya había en 1802 n=700 habitantes no-indígenas en el poblado (Refs. Nos. 11, 24, 26, 70, 71 y 185).

Figura No. 7.3. a y b

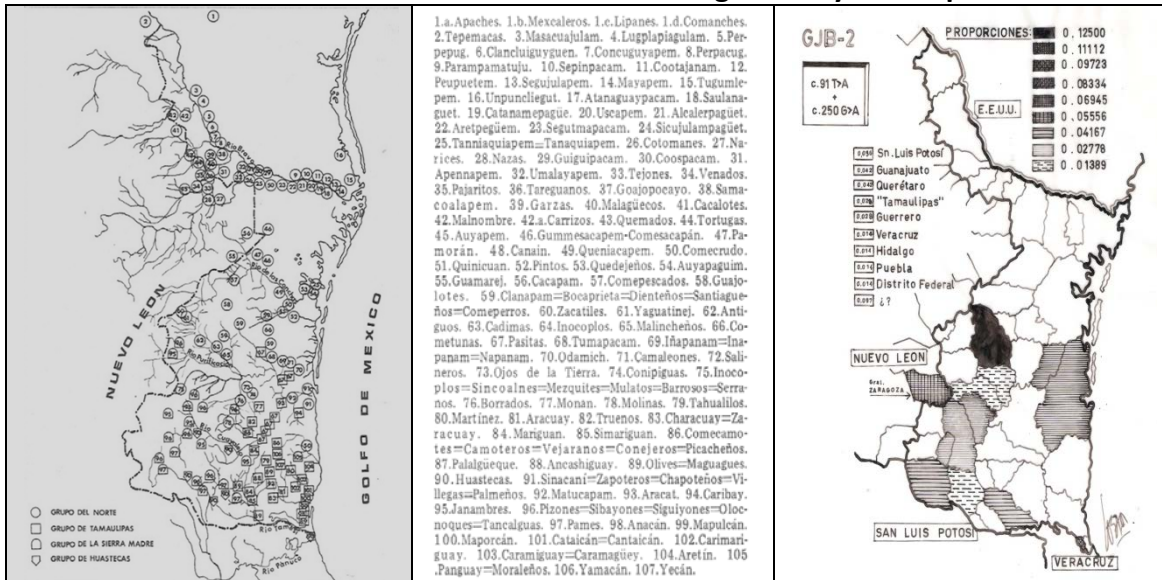
**“EL CAMINO DE LA TURQUESA” (≈1,200 a.C. - 1,500 d.C.)
Y LOS GRANDES GRUPOS LINGÜÍSTICOS MEXICANOS**



TOMADAS DE: Weingand PC, 'Arqueología Mexicana', Vol. IX, No. 51, p. 36 (2001) y DE: Manrique Castañeda Leonardo "Lingüística Histórica", en Manzanilla L y López L: 'Historia Antigua de México' Vol. 1, pp. 65, 68, 69, 73 y 79; Figuras Nos. 2, 3, 4 y 5 (Ref. No.119). La 'Actual', es de Mauricio Swadesh (según Lisker R).

Figura No. 7.4.

ASENTAMIENTOS AMERINDIOS EN TAMAULIPAS ≈Siglo XVIII y Municipio 'San Carlos'



TOMADAS DE: 'TAMAULIPAS' en Alvarez J. Rogelio (comp.): ENCICLOPEDIA DE MEXICO, Tomo 11, p.551 y elaboración propia (F. LOEZA B.), Es Gráfica No. 6.5.37

Varias familias, no emparentadas y distantes geográfica e históricamente poseen las mismas mutaciones. Por eso el interés del estudio de los apellidos y consideración de los hechos históricos pues no fueron los mismos conquistadores/ colonos en todas las entidades. Así entonces, si las mutaciones son ubicuas (en más de una entidad federativa) y las poblaciones ancestrales europeas diferentes, queda la sospecha sean antiguos y amerindias.

7.3.2. LAS MUTACIONES Y LAS PORCIONES PROTEICAS DE Cx 26

La panorámica de las mutaciones “esperadas” según la comparativa simple entre los genes, era: *puntuales*, 3ª *posición* y más *transiciones* que *transversiones*. Casi así fue: difirieron en que la mitad son de 1ª *posición* y el resto por igual en 2ª y 3ª *posiciones*. De acuerdo a las frecuencias alélicas del repositorio ExAC, la más frecuente a esperar descartando la *c.35delG*, era la *c.79G>A*, *p.V27I* (fue la cuarta); luego la *c.101T>C*, *p.M34T* (fue la sexta, con otras cinco mutaciones); la *c.139G>T*, *p.E47** (como la anterior); la *c.188T>C*, *p.V63A* (igual que las previas); y la infrecuente *c.250G>A*, *p.V84M* (¡fue la segunda!); tres, no están. Esto evidencia que nuestra población debe estudiarse “bien” pues *nuestras* herencias son “*nuestras*”, valga la redundancia. Por otro lado, lo más “vulnerable” según lo esperado, eran las regiones IC2 y EC2; las mutaciones detectadas están en TM1, EC1 y TM2. Llama la atención pues aunque se considere que las mutaciones son provocadas al azar (y tal vez lo sean), la región proteica donde han aparecido en estos pacientes es muy mayoritariamente la TM1 (4/22 a.a. ‘mutantes’: 0.18, de los que 2/4 son no-polares y ¼ polar sin carga). Esto revela la importancia de esta región y los tipos de a.a. para la función de Cx26 en la fisiología de la membrana.

La polarización/ despolarización de la membrana, sobre todo cuando hay canales ‘activos’ como el que forman los hemiconexones para el paso del Ca²⁺, se ve dificultada o impedida a causa de las mutaciones. Como otros, este canal es operado por voltaje (diferente a ambos lados de la membrana), y provoca también exocitosis... así, no solo el Ca²⁺ es el afectado. Estas dificultades o bloqueos en la conducción de iones y moléculas pequeñas a través de las *uniones de abertura* intercelular se conocen como “canalopatías”. La confluencia de funciones celulares simultáneas por uniones de abertura es lo que virtualmente constituye el gran ‘compartimiento’ que integra actividades iguales en células semejantes aunque separadas (como las ciliadas) y da esa unidad funcional capaz de responder (o no), generando lo que clínicamente puede apreciarse. El canal para el Ca²⁺ de Cx26 no funciona al haber mutaciones en *GJB2*... ¿esta sordera es una “calcio-canalopatía”? Tal vez desde este enfoque se entienda mejor al tipo de mutaciones, sitio donde se ubican, funciones membranales alteradas, espectro de anomalías etc. para posibilidades terapéuticas pues los canales de iones son familias de proteínas conductoras relacionadas a cada tipo de ión con ligeras modificaciones en su expresión variando el patrón según el tejido u órgano afectado.

7.3.3. FUERZAS SELECTIVAS DETECTADAS y POSIBLE IMPACTO

Clásicamente se consideran *mutación*, *migración* y *selección natural* aunque también (dependiendo) al *mestizaje* (si hubieran incompatibilidades en grupos ABO, Rh, HLA u otros pues repercuten al reemplazo poblacional). La **mutación**, primera ‘fuerza selectiva’ se acaba de analizar; solo se agrega que al margen de factores mutagénicos ocurridos (difícil de analizar), las mutaciones están “fijadas” pues segregan y desde el primer censo (considerando hubiesen ocurrido entonces), ha pasado tiempo suficiente (generaciones) para posible reversión.

La **migración** en cualquiera de sus dos aspectos. La *inmigración* a las regiones norteñas desde el Centro y Occidente es probable arqueológicamente (‘Ruta de la Turquesa’ entre otros vestigios); es documentable históricamente: en el siglo XVI de Tlaxcala y de Michoacán, algo del Valle del Anahuac, para las fundaciones de varios asentamientos como *Nombre de Dios* y *Durango* (el Barrio de ‘Analco’ es un testimonio), *Saltillo* (Coahuila), varias de Sinaloa, etc. por huestes indígenas aliadas a los conquistadores, colonos o evangelizadores españoles (como Nuño Beltrán de Guzmán, Cristóbal de Oñate, Diego de Ibarra, franciscanos, etc.) y en el siglo XVIII hacia el Nuevo Santander por el Conde de Sierra Gorda (José de Escandón y Llera) y acompañantes ganaderos (como José Vázquez Borrego) con grupos de Querétaro principalmente y de San Luis Potosí y Nuevo León. En tiempos posteriores (siglos XIX y XX), por la propia ganadería e industria (arribo de vascos a la región lagunera, explotación de minerales

y fundición/ refinería como ‘Altos Hornos de México’, ‘Pemex’ en Tampico-Ciudad Madero, etc.) atrajeron (y atraen) a poblaciones cercanas (Veracruz, San Luis Potosí, Coahuila, mismo Nuevo León) y lejanas (Guanajuato, Puebla, etc.). La *emigración* se dio sobre todo por los grupos autóctonos amerindios, semi-nómadas en el mejor de los casos, como ya se mencionó antes. Estos movimientos poblacionales generan trasiego *génico* que, con distinta fisiografía, pueden propiciar (o evitar) patología y mestizaje (la *panmixia* o probabilidad de apareamiento indiscriminado no se dió importantemente ¿aún? por situación de dominantes y dominados). Pese a todo lo anterior, llama la atención la radicación geográfica de algunas mutaciones.

La *selección natural* se dio sobre todo por epidemias y hambrunas, tema de historia de la Medicina en nuestro país aún por explorarse más. Cada entidad federativa y grupo humano principalmente amerindio, tiene su propio paso a través de ellas. No todas las ‘epidemias’ fueron pandemias propiamente dichas, ni omnímodas o indiscriminatorias: en algunas se vislumbran *receptores* biológicos (algunos antígenos de superficie como HLA para virus, etc.); en otras, *selectividad etaria*; etc. Sólo para ejemplo y por contar con mayores registros, se compara la panorámica de Durango (situación geográfica estratégica en el “Camino de Tierra Adentro” virreinal) y Michoacán (los más afectados por sordera): de todo lo registrado, hay solo cuatro eventos biológicos simultáneos incluso en toda la Nueva España por sarampión (1607-13, ¿1694?), viruela (1797-98) y tres inespecíficos (“peste” en 1638 y 1660) así como tres hambrunas mortales (1576, 1738 y 1784) (Cuadro No. 7.3.)

Cuadro No. 7.3.

EPIDEMIAS y OTROS EVENTOS en NUEVA VIZCAYA (DURANGO) y MICHOACAN entre 1530 y 1850

AÑO	CAUSA ATRIBUIBLE	SITIOS AFECTADOS	POBLACION	Ref.
1520	viruela	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1530-34	sarampión	Aztatlán, Sinaloa, Nayarit	Acaxees, xiximes, hinas, humes	pp. 54, 129 ¹
1545-48	Tifo y hambruna	Costas del Occidente	Nor-occidental	pp. 55-56, 130 ¹
1545	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1574	Tabardete	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1576	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1576-77	Tifo, viruela, hambruna	Durango, Anasco, El Nayar, El Tunal	Zacatecas, Sinaloa, Durango, Coahuila, Chihuahua	pp. 57, 130 ¹
1578	Hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1579-81	Tifo	Durango, Anasco, El Nayar, El Tunal	Varias	pp. 57, 130 ¹
1584	"Peste"	Huazamota (Mezquitil)	Tepehuanes	pp. 58, 130 ¹
1586	Sequía		Varias	p. 57 ¹
1587-90	Influenza y hambruna	Durango	-	pp. 58, 130 ¹
1594	Viruela, sarampión, tifo, paperas, "peste"; hambruna	Bajo río Nazas	Irritilas (>1,000) Niños, y ancianos	pp. 59-60, 131 ¹
1602	-	-	"ni un enfermo"	p. 72 ¹
1604	viruela	La Laguna	Varias	p.131 ¹
1607-13	-	-	Negros, mulatos e indios	p.132 ¹
1607-13	Sarampión, "diarrea", tifo	Todo el territorio	Tepehuanes, europeos	p. 61 ¹
1611	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1615-17	Viruela	Sinaloa, Indé, El Oro, Papasquiari	Negros, mulatos, tlaxcaltecas, 'otros'	pp. 65, 132 ¹
1616	Rebelión	Todo el territorio	Murieron >4,000 tepehuanes	p.102 ¹
1620-21	Sequía	Todo el territorio	Todos	p.133 ¹
1617-21	Disminución de nacimientos	Todo el territorio	"Toda"	p.132 ¹
1623-24	Inundaciones y "cocoliztli"	¿?	¿?	p. 133 ¹
1634	"Tos chichimeca"	¿?	Durango	p.133 ¹
1635-37	"Peste" Fiebre y petequias	Anasco y vecinos	Españoles e indios (tarascos)	pp. 73-74, 134 ¹
1635	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1638	"Pestes" y hambruna	E, O y S del estado	Irritilas, tepehuanes, acaxees, xiximes. Sobrevivió ≈10%	p.102 ¹
1638	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1641	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1643	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1645	Sequía y peste	Durango	Españoles, negros, castas, indios	pp. 74-75, 134 ¹
1651	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1652	viruela	Durango	No hubo muertos	p.134 ¹
1658-59	Sequía y sarampión	Durango	Varias	pp. 80, 84, 135 ¹
1658	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1660	"Peste"	Toda Nueva España	Murió más 1/3 población	p.135 ¹
1660	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1662-63	Sequía, Viruela y tabardillo	Durango y Tizonazo	Tepehuanes	p.135
1664	"peste"	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1666	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1667-68	Dolor de costado, catarro, tabardillo, tifo, fiebre, sequía, hambruna severa	Durango	Varias	pp. 80, 85 ¹
1670-76	Sequías y hambruna	Durango	Varias	p.136 ¹
1687	"peste"	Durango	Españoles, Cabildo catedral pleno	p. 35 ²
1688	Sequía y hambruna severa, "peste"	Anasco, El Tunal	(Iban a emigrar, retuvo Sarmiento)	p.136 ¹
1694	"Peste", sarampión, hambruna	Durango	Varias	pp.80, 86, 136 ¹
1694	Tabardete	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²

AÑO	CAUSA ATRIBUIBLE	SITIOS AFECTADOS	POBLACION	Ref.
1701	Sequía, hambruna	Durango	Varias	p. 87 ¹
1704-06	Difteria, tifo, viruela	Durango	Varias	p. 87 ¹
1706-14	Esclavos negros desde Veracruz c/año y mercancía (Tratados de Utrecht con Inglaterra)	-	-	p.137 ¹
1706-14	viruela		>14,000 indios	pp.80, 137 ¹
1718	"Fiebre"	Durango	Varias	pp. 80, 88, 137 ¹
1720	Sequía, hambruna	Durango	Varias	p. 88 ¹
1724-25	"peste" rubeola y sarampión	Durango	Varias	p.138 ¹
1732-39	Viruela, tifo, sarampión	Durango	Niños y adultos	pp. 89, 138 ¹
1737	Sarampión/ viruela	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1738	Viruela, tifo, difteria, hambruna	Durango	Niños y adultos, familias	pp. 80, 90 ¹
1738	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1741-43	Inundaciones y hambruna	Durango	Todas	p.139 ¹
1744-50	Viruela, sequía y hambruna	Durango	Todas	pp. 80, 91, 139 ¹
1761-63	Tifo (tosferina, sarampión), vómitos de sangre, "fiebre amarilla de tierra fría"	Durango	Todas	pp. 80, 92, 140 ¹
1769	Sarampión y tosferina	Durango	niños	pp. 80, 93, 141 ¹
1774	Tifo, sarampión, viruela	Durango	Todas	p.141 ¹
1782-84	Diferentes enfermedades	Durango	Todas	p.142 ¹
1779	viruela	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1784-85	hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1785	Helada, sequía, hambruna y peste	Cuencamé, San Juan de Gpe., Nombre de Dios	Todos	pp. 94-96, 142 ¹
1786	Hambruna grave, viruela, sarampión	Durango	Mulatos encarcelados	pp. 80, 94, 96, 143 ¹
1796	Influenza	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1797	Viruela y hambruna	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1798	Viruela y sarampión	Durango	Varias	p.143 ¹
1800	Tabardillo	Durango	¿?	p.144 ¹
1803-08	Sarampión	Durango	Varias	p.144 ¹
1813-14	Tifo, tabardete, matlazahuatl, "fiebre"	Durango, Anasco	Pobres, mulatos e indios	pp. 80, 97, 144 ¹
1833	cólera	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²
1850	cólera	MICHOACAN	Tarascos	FLB ²

Matlazahuatl: "sarna verde"; tifo; Cocoliztli: "exantemas"; Tlalzistli: gripe o influenza. En **rojo** los eventos en toda la Nueva España, Durango y Michoacán.

CATEGORIA DE LA 'CRISIS':

MAYOR

FUERTE

MEDIA

MENOR

Arreola, p. 80¹

ELABORACION PROPIA CON DATOS DE: ¹Arreola Valenzuela Antonio: "Epidemias y muerte en el Durango virreinal". Ed. UJED, 2009; pp. 54-61, 65, 72-75, 80, 84-97, 102, 129-144; y de ²Ramírez José Fernando: "Monografías de Poblaciones de Durango" -1853- (p.27), Reedición UJED 2010; p.35. ^{LETRAS} Loeza Becerra Francisco "FLB" (Tesis de Maestría en Ciencias Médicas UNAM, 2007; Ref. No. 112, Tabla No. 169, p. 301).

La concomitancia de eventos entre Durango y Michoacán, muy distantes geográficamente, podría tener explicación por los fundadores tarascos y su porción genómica; la mayor frecuencia en Durango (p.e. *tifo*), por su exposición al paso de ganado, mercaderes y esclavos. Aunque es notable la mortalidad amerindia variada (sin contar los numerosos episodios bélicos), la herencia autóctona está presente: las familias estudiadas poseen $\frac{2}{3}$ de genes amerindios (oscilando entre 44% y 72% según entidad federativa, Cuadro No. 6.2.13., p.86), $\frac{1}{4}$ de genes europeos (15% a 40%) principalmente del norte de España, y $\frac{1}{10}$ de genes africanos (9% a 16%). Así, el **mestizaje** buscado para estudiar el problema de la sordera neurosensorial no-sindrómica en nuestra población, está cuantitativamente representado. La importancia de la selección natural en él es que ha habido severos episodios que modificaron los genomas primarios; las poblaciones actuales se parecen a sus fundadoras pero no necesariamente aquellas a éstas, no solo por la diversidad de poblaciones amerindias semi-nómadas sino incluso en las porciones más homogéneas europeas (los haplotipos Rh y apellidos lo revelan) y las fortuitas africanas (de diferentes procedencias). Con marcadores genéticos no moleculares (Sistemas ABO, Rh, MN, Duffy, etc.) se conoció que las "poblaciones" estudiadas están en equilibrio genético excepto Tamaulipas (la "colonización" llegó dos siglos después del resto del país; además, el 'polo de desarrollo' en la región de Tampico-Cd. Madero y áreas circunvecinas sigue motivando inmigraciones desde sitios tan distantes como Oaxaca).

7.4. ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS

7.4.1. LA DISCAPACIDAD AUDITIVA Y LAS DISTINTAS REGIONES

El análisis de los censos nacionales mostró que las discapacidades son *cambiantes*: no tienen la misma panorámica censo a censo (10 años). Comprensible, dado que pueden fallecer algunas personas y hacerse discapacitadas otras si los factores que lo propician permanecen o se agravan, sin considerar altibajos posibles a la recopilación de datos censales (mejoramiento o empeoramiento en cobertura, accesibilidad, técnicas, encuestadores, etc.); empero, la

persistencia en las (des)proporciones y mismo tipo de discapacidad (al caso, auditiva) es lo relevante. Así, Michoacán y Durango se perfilaron como más afectados por “sordera” (en general) a lo largo de 4 o 5 generaciones (110 años) lo que permite afirmar que los factores biológicos intrínsecos a la población (herencia) son más relevantes que los medio-ambientales; por ello debieran mantenerse y perfeccionar acciones pro atención/ detección tempranas y acaso modificar la *historia natural* e incidir en prevenciones secundaria y terciaria. En +90% de las genealogías hay co-morbilidad orgánico-estructural en parientes de 2º grado, materno.

Es importante el *costo-beneficio* y continuidad del Programa TANIT y su revitalización por las ventajas que ha dado. Más allá de la planeación sexenal y recortes presupuestarios, actividades como las del Programa debieran permanecer y más enfáticas en algunas entidades federativas y a su interior en algunos municipios, como se ha mostrado. Esto implica que el conocimiento de la población y sus diátesis hereditarias las conozca desde el pasante en Servicio Social hasta el experto en Salud Pública; la calidad de vida del paciente y familia difiere si es atendido o no, y el tiempo en que esto ocurre. Son familias y generaciones las afectadas.

Un factor de riesgo importante para hipoacusia/ sordera son los agentes TORCH por lo que su detección debiera ser parte del tamizaje, tanto como la detección de mutaciones incluso la mitocondrial *mt.1555A>G* que no se ha detectado en el país (comprensible también porque es mutación no amerindia y el genoma materno americano en su mayoría es amerindio); es relevante esta ausencia para el *riesgo-beneficio* al empleo de antibióticos potencialmente ototóxicos: puede diferenciar el riesgo por uso *obligado* de estos antibióticos. Por otro lado y respecto a la detección de agentes TORCH: en 2007 Ross et al [*Ped. Res. 61(6): 687-691*] mediante estudio de N=149 niños con CMV congénito, encontraron n=19 sordos y mutaciones en *GJB2* y el resto sin sordera ni mutaciones aunque CMV+ vs. N=380 no infectados, no mutados y sin sordera (con diferencias muy significativas: $p=0.017$ y $p=0.016$) por lo que consideraron que mutación en *GJB2* puede ser un *modificador* para aumentar el riesgo de sordera en niños CMV+. En este nuestro estudio encontramos que los *casos* tienen significativamente menor titulación en IgG α -TORCH que sus pares, padres, y otros *controles*.

7.4.2. LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS

Al reclutamiento de *propositi* fueron excluidos n=9 por sospecha de síndrome de Waardenburg, QT Largo, Pendred, Down o algún otro no bien diagnosticado. No es la “pérdida” de estas familias (de Michoacán, Durango, Sonora y Coahuila) en el estudio lo que pesa, sino la desilusión patente en los rostros de pacientes y familiares al no ser aceptados.

Los *casos* mostraron invariablemente daño severo a profundo, desde las Emisiones Oto-Acústicas en las que el O.D. tuvo una pérdida de casi 3 veces la del O.I. (67% vs. 22%); muy clara mayor susceptibilidad del oído izquierdo para lesionarse, hecho visto también en los *controles* aunque éstos tuvieron normo-audición y en algunos pocos, excelente audición. La afección en el oído derecho denota diátesis hereditaria a la sordera, aún en “normo-oyentes”, como se vio en los hermanos y progenitores de los afectados (y en las mujeres controles, casi llegando a hipoacusia). Este dato puede ser de utilidad al clínico práctico (y cuestiona porqué se suele hacer implante coclear derecho como primera opción). El análisis de los estudios realizados en los controles y la relación con los instrumentos musicales fue para ponderar el daño o afectación en los pacientes y la presencia del *trauma acústico* (lo que abrió perspectivas interesantes para estudios posteriores en relación a lo normal y a la descripción del posible “oído absoluto”). No se encontró relación entre mutación alguna (recesiva o esporádica) y el patrón audiométrico registrado, salvo cuando la afección tiene patrón autosómico dominante: en ‘curveta’ (o ‘cubeta’), y el curso clínico también distinto (usualmente progresivo), como se señala en la literatura.

La ENADIS 2010 (Encuesta Nacional sobre Discapacidad, Ref. No. 27) encontró que solo una de cada ocho personas no aceptaría convivir con un discapacitado; conforme aumenta la edad, hay menos 'aceptabilidad'. También perfiló ciertos rasgos de la personalidad del *discapacitado* (muy pocos datos sobre el *auditivo*), pero durante la realización de *este* trabajo saltaron ciertos rasgos frecuentes en estos pacientes que podrían tener mayor definición o intensidad respecto a otras discapacidades: actitud *a priori*, de enjuiciamiento a los demás por posible crítica/ discriminación hacia ellos, de familiares en adelante; notable tendencia al exclusivismo/ ¿discriminación? hacia otros discapacitados y no-discapacitados; sobreinterpretación de gestos o actitudes ajenas, e ideas de referencia; muy alto sentido gregario al interior de la población con hipoacusia. Mucho de esto es campo de la Psicología y/o Antropología Social y rebasa esta comunicación. Es conocido el 'patrón' psíquico individual según el orden del nacimiento y las acciones, inconscientes, que se desempeñan al interior de la familia entre los que destaca el de "víctima", naturalmente aplicable al discapacitado (Ref. No. 84). Esto debe considerarse al impartir el asesoramiento genético y la consulta general.

Los infantes con sordera pueden parecer desobedientes y, como en cualquier discapacidad, implica serios ajustes en todos los miembros de la familia; se requiere apoyo psicológico para todos e información sobre su manejo, los médicos tratantes. La calidad de "portadores" podría estar basada por ahora (en tanto no se tenga la genotipificación) en las audiometrías (aunque la confiabilidad no sea la misma pues es estudio con *temporalidad*).

[Durante el desarrollo de ésta investigación nos llamó la atención un aspecto no previsto: la edad de diagnóstico de la hipoacusia/ sordera parece ser menor en los niños que en las niñas (en una hermandad solo la mayor tenía el diagnóstico y sus dos hermanas, de 6 y 4 años, se diagnosticaron al momento de tomar la muestra para estudio de ¡"la sorda"!... la madre convive muy poco con ellas y el padre está ausente. No fue el único caso. Al preguntar luego en ese y otros estados, supimos que el diagnóstico solía hacerse después que *el padre* reprendía o castigaba con frecuencia al niño –varón– por no obedecerlo o por retar su autoridad... –s.i.c. de progenitores incluso masculinos–). Un diagnóstico frecuente para el hipoacúsico es el de *autismo*...].

El 'Lenguaje de Señas' es un idioma oficial mexicano (*Diario Oficial de la Federación 10-VI-2005 y 9-VI-2009*) y pese a ello es notable la ausencia de intérpretes en instituciones de Salud (y otras). Pocos familiares lo manejan. Esta grave carencia es aún más ante urgencias médicas (o también ante proselitismos pseudo-religiosos o de la delincuencia organizada). Personajes acompañantes de la persona con discapacidad (muchas veces *obligados*), son los hermanos. Esto es muy claro en los gemelos (mono o dicigóticos), y su "problemática" no ha sido abordada. En este estudio, encontramos a n=3 familias con gemelos donde uno de ellos es el caso índice (n=3 monocigóticos: 1 masculinos y 2 femeninos, y n=2 dicigóticos), de distintas edades (1.6 a 7 años de edad) por lo que se recomendó asistencia psicológica en ciertas etapas de desarrollo infantil o en períodos de mayor vulnerabilidad para ambos miembros del par.

La primera población y comunidad de la persona con discapacidad es su familia. Desde la perspectiva sociológica, la familia mexicana parece estar en transición entre lo *tradicional* y lo *moderno*, lo que dificulta estabilidad y funcionalidad. Las familias estudiadas se presentaron como *no-familiares* y *crecen poco* (debajo del promedio nacional) por lo que se encuentran en escenario poco favorable para atención de sí y del discapacitado. Es frecuente que toda o gran parte de la atención y recursos de la familia (nuclear y extendida), se centre en la persona afectada y se descuide a los otros hijos generando o propiciando en ellos una turbulencia de afectos y sentimientos hacia sí y hacia el afectado y progenitores que suele quedar latente o rebelde por muchos años y agravar así la problemática de por sí compleja. Encontramos en n=13 familias unigénitos con discapacidad auditiva (y los padres suelen resistirse a un nuevo embarazo o se separan); en n=45 al menos un hermano (de 1 año 7/12 a 45 años), donde se ubican las que tienen gemelos; en n=6 familias hay ½ hermanos (en 3 hay por ambos linajes; en una solo por linaje materno y en dos solo por el paterno); en n=19 familias hay más de un caso, lo que pone otro escenario para todo lo hasta ahora planteado pues se requiere atención, estudio y remediación en su caso (unas familias aprenden a manejar la situación y les resulta más fácil y en otras lo contrario, parecen 'hundirse').

Hay *poligamia* con frecuencia mayor a la esperada en sus entidades federativas (no hay posibilidad de comparar estadísticamente); esto es relativamente frecuente en padecimientos donde interviene la herencia pues suelen culparse entre sí los cónyuges. Tamaulipas es donde mayormente se encontró, luego Sonora y menos en Michoacán.

Las familias de los pacientes con padecimientos hereditarios y éstos, requieren de apoyo psicológico y de trabajo social no siempre a su alcance. Los cuidadores y el personal de salud que les atiende no está inmune ni indemne: suele caer en depresión y en el “*Síndrome de la compasión*” (“*Desgaste profesional por Empatía*” o “*Burn Out*”) que puede imposibilitar afectiva y profesionalmente, atrae quejas y faltas administrativas con repercusión laboral a veces graves que ahonda la doble o triple depresión (afectiva personal, técnico-laboral y socio-económica). En ocasiones el terapeuta también debe ser tratado.

La relación médico-paciente es particularmente relevante y comprometida pues la ‘carga’ nosológica/ afectiva es importante y el agobio notable (aprender el idioma de señas, asistencia a ‘terapias’ y/o escuelas de educación especial, programación y cuidado del implante coclear o audífonos, presupuesto económico para todo lo anterior, etc.). Esto se magnifica cuando hay co-morbilidad tan seria como el cáncer, autoinmunidad, la insuficiencia orgánica (cardíaca, hepática o renal) o diabetes complicada en uno o más miembros (peor, si se trata de quien sostiene a la familia y hay minoría de edad en los hijos) como algunas de estas familias. Análisis de la relación médico-paciente no se hizo.

7.4.3. LOS CONTROLES Y LA BUENA AUDICION

La condición de *homocigoto* no implica necesariamente desventajas. Con la caladura de los marcadores genéticos de los Sistemas ABO, Rh, MN y Duffy (cuyas ubicaciones genómicas están en los cromosomas nos. 1, 4 y 9) se conoció que algunos músicos son homocigotos para todos esos Sistemas y que tienen además una excelente audición: son la antípoda de los pacientes. Pese al ruido e incluso al no uso de audífonos, la mengua en decibeles es mínima. Ciertamente no puede asegurarse que por ser homocigotos en distintos marcadores genéticos sanguíneos lo sean también en todo, pero no mostraron mutaciones en los genes *GJB2* ni *GJB6*. De una primera selección de $n=14$ controles *especiales* por sus características y apareados lo más posible por otros controles, se extractaron a $n=5$ *homocigotos* en los tres sistemas de marcadores genéticos empleados (ABO, Rh-Hr y Duffy) y a otros tantos pares; hay diestros, zurdos y ambidiestros; su agudeza auditiva promedio es igual en ambos oídos (con el doble de variación izquierda) y mejor que sus *pares* y que todos los demás, pero no hubo diferencias significativas ($t_{pareada}= 1.46$ y 1.63 para O.D. y O. I. vs. $t_{CRIT, 8gl}= 2.31$ y $t_{pareada}=1.37$ y 1.18 para O.D. y O.I.; $t_{CRIT, 36gl}= 2.03$). Este grupo debiera estudiarse más pues podría ilustrar sobre la condición particular llamada “oído absoluto”.

Solo dos de este grupo selecto tocan el PIANO, “instrumento musical Rey” pues comprende sonidos de otros varios instrumentos; su caja de resonancia, grande, tiene mayor refuerzo en los tonos bajos, aquellos que llegan hasta el ápice coclear y cuya onda sonora viajera está larga y aplanada... las frecuencias altas requieren una caja de resonancia pequeña y las bajas, grande (diferencia entre el violín y el contrabajo) (Ref. No. 82). El estudio genético/ auditivo debiera hacerse en estas personas pues podría considerarse al ‘trauma acústico’ como enfermedad laboral. Este se presentó en el 56% de los músicos: las pérdidas auditivas son mayores en el O.I. y en quienes son violinistas o guitarristas, percusionistas o tocan metales, sin llegar a la hipoacusia. Los pianistas tienen mayor afectación en el O.D., por lo que debería genotipificarse. La agudeza auditiva declina sensiblemente con la edad y más, según el género femenino (esto es interesante ya que no se detectó la mutación que podría estar relacionada).

8.

CONCLUSIONES

Sub - INDICE de

		Pag.
8.	CONCLUSIONES	203
8.1.	PROYECTO DE INVESTIGACION	205
8.2.	EL DIAGNOSTICO COMO ACTO MEDICO	205
8.3.	MUTACIONES y DISCAPACIDAD AUDITIVA	207
8.4.	OTROS ASPECTOS RELEVANTES	210
8.5.	CONCLUSION GENERAL	211

8. CONCLUSIONES

Se coadyuvó al logro de los objetivos del Programa de Tamizaje Auditivo Neonatal e Intervención Temprana (TANIT) y se evidenció que debieran implementarse acciones como la titulación serológica α -TORCH, genotipificación al menos a los pacientes, y poner mayor énfasis y continuidad en algunas regiones así como dar entrenamiento al respecto al personal de Salud; los resultados pueden servir para que las autoridades y equipos de Salud de las entidades federativas participantes tengan conocimiento más profundo de su población y del problema estudiado; para las federales, esta información será útil en la medida que permita mejorar las acciones propias del Sector Salud y vincular al Educativo que también asiste a la población con este tipo de problema. El Hospital General de México, sus Servicios de Genética y Audiología e investigadores, tuvieron la posibilidad de apoyar y cumplir con las funciones que tienen encomendadas al ampliar el conocimiento aplicable a la asistencia, a la docencia y a la investigación. El *doctorando* además de la posibilidad del logro académico, tuvo la oportunidad de palpar que las interacciones son posibles, de conocer más a la población mexicana en estos aspectos, y de contribuir en algo al conocimiento sobre esta problemática discapacitante además de ejercer la noble profesión médica en la especialidad de la Genética Médica.

8.1. PROYECTO DE INVESTIGACION

La pregunta de investigación [*“¿Cuál es la distribución geográfica de las afecciones en los genes GJB2 y GJB6 (codificadores de conexinas 26 y 30, responsables en hasta 80% de sorderas hereditarias) en pacientes con sordera neurosensorial no-sindrómica en distintas regiones de la República Mexicana?”*]; **la hipótesis planteada** [*“La SNSNS por alteraciones en los genes GJB2 y GJB6 de las conexinas 26 y 30, no tiene una distribución geográfica uniforme”*]; **el objetivo general del estudio** [*“Detectar las alteraciones génicas de GJB2 y GJB6 para Sordera Neurosensorial No-Sindrómica (SNSNS) en población de distintas regiones geográficas del país”*] y los demás objetivos; la **meta numérica** [N=95 *propositi*]; **se han cumplido.**

8.2. EL DIAGNOSTICO COMO ACTO MEDICO

Clásicamente en Medicina y a la atención de pacientes, se ha buscado integrar los *nueve diagnósticos* clásicos más el nuevo GENETICO. Son parte del ‘Acto Médico’ y la meta intelectual del clínico. No se hicieron todos: el anatomo-patológico por razones logísticas y económicas (tomografías de oído, cortes histológicos, etc.); inferimos el fisis-patológico. Para las personas con SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA, consideramos que son:

1. **Diagnóstico signo-sintomático** (componentes del cuadro clínico atribuible, datos ‘duros’ y ‘blandos’ desde el ángulo metodológico de abordaje): *Sordera neurosensorial profunda bilateral* (manifestable como “rebeldía” a las órdenes dadas al menor), posición particular de la cabeza para ciertos sonidos, demostración en estudios específicos: emisiones otoacústicas (respuesta menor al 72%), potenciales evocados (amplitud y latencia bajas) y/o audiometría (trazo con curva descendente a -70 o -80 db desde los 125 o 250 Hz).

2. **Diagnóstico sindrómico** (ordenamiento de las manifestaciones clínicas): Atendiendo a que un *síndrome* es “la aparición conjunta de síntomas y signos que se presentan juntos porque se deben a una misma causa fisiopatológica independientemente de la causa que los produzca”, el posible “Síndrome Hipoacúsico” (que no existe como tal), podría integrarse con los datos de *desatención a los sonidos del medio ambiente* incluyendo las palabras, en grado diverso; *retraso en el desarrollo del lenguaje*; y adopción de *postura(s) de la cabeza* unímodas pro-captación de sonidos (si es unilateral el problema). Un criterio de exclusión fue presencia de algún signo componente de síndromes que suelen cursar con hipoacusia.
3. **Diagnóstico anatomo-topográfico** (ubicación del órgano, aparato o sistema afectado, o mayormente afectado): *Oído medio*.
4. **Diagnóstico nosológico** (nombre del padecimiento): *Cortipatía o Sordera neurosensorial por herencia autosómica dominante o recesiva (usualmente ‘caso esporádico’)*.
5. **Diagnóstico etiológico** (causa del padecimiento): N=12 mutaciones puntuales (n=7 por transición, n=4 por transversión y n=1 por delección) en el gen *GJB2* (ubicado en 13q12.11), codificante para la proteína coclear *Conexina 26 (Cx26)* participante en la función auditiva.
6. **DIAGNÓSTICO GENÉTICO/ MOLECULAR**: Considero que debe ser, por el orden, el sexto. Se refiere a la condición genotípica del afectado o portador: homo, hetero o hemicigocia y/u homo o heteroplasma; al (posible) patrón de herencia que presenta el padecimiento y demás características en el paciente, su familia y su población (variabilidad, heterogeneidad, penetrancia, salto de generación, efecto fundador, deriva génica, impronta, etc., marcadores genómicos, tipo y proporción de mestizajes y para poblaciones también estado de equilibrio o no, de Hardy – Weinberg, etc. o porcentaje de mitosis anormales, tipo de cromosopatía, etc., etc.): Se logró en el 96.8% de los casos de sordera neurosensorial no-sindrómica (positivo o negativo), con la detección (o no) de doce mutaciones por transición y transversión o delección con corrimiento del marco de lectura, a través de secuenciación en tiempo real de los genes *GJB2* (13q12.11) y *GJB6* (adyacente) con mayoría de casos ‘esporádicos’ a falta de mayor información/ segregación del defecto; y por herencia autosómica recesiva, y escasos con patrón de herencia autosómico dominante, en población mayormente bimestiza (europea y amerindia), en equilibrio genético (a excepción del estado de Tamaulipas), originaria y residente de entidades norteñas, del occidente y centro de la República Mexicana, con distribución semejante (y diferente) en algunas mutaciones según entidad federativa. Estas doce mutaciones (con otras reportadas), forman parte del genoma patológico mexicano.
7. **Diagnóstico anatomo-patológico** (evidencias de daño histológico): No se incorporó. Se requieren cortes a distancias de 0.5 mm. en tomografía de oído medio. Algunos estudios, que no pudieron repetirse [En tres ##326, 343 y 438 se reportaban “restos auditivos” en uno u otro lados, pero los datos no permitieron esclarecer si se trataba de *Aplasia de Mondini Alexander* (desarrollo incompleto de laberintos óseo y membranoso, cóclea con 1½ vueltas terminando en espacio tipo cloaca, y desarrollo similar de la porción vestibular con alguna deformidad en el oído menos malformado); *Aplasia de Scheibe*, (la más común: aplasia del sáculo y cóclea membranosa, montículo de células indiferenciadas, membrana tectorial pequeña, rampa media colapsada y membrana de Reissner sobre células indiferenciadas y estría vascular); o *Aplasia de Alexander* (aplasia del conducto perilinfático y/o total del desarrollo del oído interno)]. En casos dominantes, *Aplasia de Michel* (falta total de desarrollo del oído interno, a veces falta el peñasco o está esbozado), que debe diferenciarse de laberintitis osificante. No se pudo indagar. Está pendiente.
8. **Diagnóstico fisio-patológico** (evidencias de alteraciones fisiológicas y explicación del cuadro clínico, a la luz de tales evidencias): Inferido, por las funciones propias de las conexinas. Las mutaciones generan síntesis de proteínas anormales para la función de los hemiconexones para el paso de Ca^{2+} de una célula ciliada a otra en el órgano de Corti dando audición anormal o impedida, manifestada por baja captación a nula, de sonidos registrables en estudios de audiometría, potenciales evocados o emisiones otoacústicas).

9. **Diagnóstico diferencial** (esclarecimiento por exclusión y/o confirmación de datos relevantes y particulares): Hipoacusia/ sordera secundaria a agentes ototóxicos (grupo TORCH, antibióticos, traumatismos, etc.). En n=8 familias (##5, 8, 33, 40, 41, 64, 73 y 81) hubo la sospecha oculta de que la hipoacusia era por antibiótico potencialmente ototóxico pero no se detectó la mutación *mt.1555A>G* y sí alguna de las mutaciones reportadas. Respecto a agentes TORCH, los *casos* presentaron titulaciones significativamente más bajas que sus hermanos, progenitores y controles descartando esta posible causa de hipoacusia.
10. **Diagnóstico integral:**Varía de *caso a caso* pues en algunos ha habido separación de los progenitores, otros a causa del problema han caído en bancarrota, hay notable frecuencia de complejos de culpa, etc. y de alguna manera el estudio (los resultados individuales) han ayudado a disminuir la compleja problemática que suelen presentar estas personas y sus familias. En general, y mayormente los casos son unigénitos aunque hay casos también de gemelos dicigóticos (discernibles por este rasgo de sordera), con padres usualmente normo-oyentes no expertos en el lenguaje de señas (algún caso con algún progenitor afectado, como en las formas dominantes) y más pocos donde los padres ambos son sordos y algunos hijos normo-oyentes, familias más disfuncionales que funcionales entre tradicionales y 'modernas' que en general, apoyan y ayudan al afectado a su habilitación e interesadas en saber más sobre el problema y beneficiarias en su mayoría, del Programa TANIT (o alumnos de Educación Especial de la SEP). En varias, notable poligamia.

8.3. MUTACIONES Y DISCAPACIDAD AUDITIVA

Como CONCLUSIONES o recapitulación más relevante, algunas consideraciones:

1° Que las mutaciones en los genes para las *conexinas 26* y *30*, como se sabe, son las responsables en la mayoría de los casos de SNSNS (en este estudio, alguna de las n=12 mutaciones del gen *GJB2* causaron el 78% de los casos); dichas mutaciones manifestadas clínicamente, ocurren sobre todo en 1ª y 2ª porciones transmembranales de las conexinas.

2° Que el gen *GJB2* es, con mucho, el más relevante; falta estudiar otros genes en los casos restantes (con alelo silvestre o no mutado).

3° Que son realmente pocas mutaciones (n=12) para la enorme extensión geográfica considerada: el 91% de los casos en el norte, causados por 1 de 5 mutaciones.

4° Que la distribución y tipo de mutaciones en *GJB2* así como la ubicación proteica de las alteraciones resultantes en la célula ciliada muestran patrones definibles, susceptibles de planeación de acciones en Salud Pública, así como potenciales sitios de acción terapéutica.

5° Que debiera diseñarse un panel diagnóstico con al menos las n=24 mutaciones encontradas en el territorio nacional (agregando la *mt.1555A>G*): solo el 10% de los casos quedaron sin mostrar mutaciones en *GJB2* (diagnóstico genético). Para el tamizaje, integrar también la detección de anticuerpos α -TORCH; así se tendría un proporción importante de casos genéticamente diagnosticados y una panorámica de la presencia y frecuencia cualitativa de agentes biológicos ototóxicos. El costo-beneficio de tal 'panel' debiera considerarse.

6° La mutación *p.V27I* considerada como 'polimorfismo' en la bibliografía de estos estudios por diversos autores y en varios países, donde participan a.a. no polares, debe revisarse más detenidamente: en ausencia de otras mutaciones o factores ototóxicos, apareció como causante atribuible de la sordera más severa, incluso con patrón clínico autosómico recesivo.

7° Que los datos censales han mostrado la prevalencia de sordera en ciertas regiones del país desde 1889 y hasta 2010; han esclarecido que *sordera* y *discapacidad del lenguaje* son problemas distintos (a veces solapados uno en otro), con geografía (¿y causas?) diferentes.

8° Que el estudio de los apellidos y genealogías de las familias afectadas, han podido definir intraestatalmente, los municipios donde con mayor frecuencia está la sordera neurosensorial, y los posibles orígenes ancestrales de las mutaciones, complementando a la Historia local.

9° Que el patrón de herencia autosómica recesiva clásicamente evocada puede llegar hasta el 50% de los casos (en este estudio, sumando este patrón en la mutación *c.35delG* con los casos ‘esporádicos’ ya comentados en relación a la *dimutación ‘San Carlos’: c.91T>A + c.250G>A*).

10° Una propuesta para la SNSNS distinta a la herencia autosómica recesiva, es la *Herencia Digénica* donde dos genes diferentes provocan la afección (la gran deleción *GJB2-GJB6*). Por lo mostrado en las familias de Michoacán y Tamaulipas especialmente, la *dimutación ‘San Carlos’* (así llamada por quien esto escribe y por el fundamento expuesto en ‘Resultados’), es otra propuesta. [No es ‘*bimutacional*’-dos veces la misma mutación-, como ocurre en isodisomías; ni ‘*digénica*’ -dos genes diferentes mutados y copartícipes-; ni ‘*recesiva*’ –dos genes alélicos con la misma mutación-; es ‘*dimutacional*’ porque es UN MISMO GEN CON DOS MUTACIONES, en este caso una transición y una transversión en *cis*]. La presencia de esta *dimutación ‘San Carlos’* cuya ubicuidad rebasa al ámbito del estado de Tamaulipas (y aún a su interior es ubicua) sugiere fuertemente ancestría amerindia antigua (valga la expresión) tal vez más ubicua que solo lo detectado al interior del estado, pues también se le detectó (aunque en mucho menor frecuencia) en Durango, bastante distante geográficamente a Tamaulipas. La sola transición *c.250 G>A* se ha encontrado en Michoacán y población maya de Guatemala.

11° En varios casos de SNSNS considerados ‘esporádicos’ en este estudio, se encontró la *dimutación ‘San Carlos’*, lo que obliga por un lado a conocerla e indagarla más y por otro, a comprender mejor los mecanismos de interacción génica no solo entre dos o más genes ubicados en distintos cromosomas (lo que ocurre usualmente y un caso es por ejemplo la ‘construcción’ de las inmunoglobulinas o específicamente la IgG, o la *hemoglobina*, etc.), sino entre genes de un mismo cromosoma (como es el caso de la herencia digénica) y más aún, en un mismo gen con más de una mutación como parece ser éste caso, y podría explicar porqué aun en calidad de *heterocigoto* se padece. Falta más estudio y mejor ponderación.

12° Al conformarse la *dimutación* por una transversión y una transición, implica mecanismos de reparación insuficientes o inútiles (mutación *fijada*) y mecanismos mutagénicos ¿distintos? (¿génesis antigua?). Esto es otro campo de estudio e investigación, que rebasa a lo presente.

13° Es necesario dar asesoramiento genético y proporcionar la información complementaria (en aspectos educativo, psicológico, laboral, etc.) a las parejas con descendencia hipo/anacúsica y al paciente, a médicos tratantes (como a quienes están en su Servicio Social) y al resto del personal de Salud y Educativo que interactúa con los pacientes y sus familiares además de aprender y difundir *cómo tratar* a una persona con hipoacusia (hay un tríptico elaborado hace más de diez años por el CREE-Michoacán, sin nueva edición) que menciona: A las personas con esta discapacidad “*se les dificulta realizar actividades como asistir a la escuela, lugares de cultura y recreación así como conseguir un empleo, lo que afecta su convivencia con los demás y su economía. Se identifican como personas sordas; algunas utilizan aparatos auditivos (o leen) los labios (del interlocutor), se comunican a través de señales o lenguaje manual y emiten sonidos poco comunes*” y recomienda nueve puntos importantes para tener un buen “COMPORTAMIENTO ANTE UNA PERSONA CON DISCAPACIDAD AUDITIVA:

- Hablarle de frente, mirándolo a la cara, y permanecer a una distancia corta del sordo;
- Articular la palabra en forma clara y pausada, dejando un tiempo suficiente para que el sordo capte la información;
- No colocar objetos entre los labios mientras se les habla;
- En caso de tener bigote, recortarlo de tal manera que el movimiento de los labios sea visible;

- Si no se sabe comunicar con señas (o no se puede), debe hacerse a través de notas escritas con frases sencillas y breves;
- Si no se les entiende, no debe hacerse como si se les entendiera: debe pedirse que lo repita o lo diga de otra manera;
- Debe asegurarse uno de que fue entendido;
- Si el sordo no entiende alguna palabra, debe buscarse otra con el mismo significado;
- Al hablarle a un sordo no se debe uno parar dándole la espalda; es mejor pararse frente a él para que las señas que se emitan sean visibles”.

14° Las EOA son más frecuentes en O.D. (descrito en 1993 por Whitehead et al.) y es ese lado el que presenta mayor daño *si hay factor hereditario* (hasta tres veces más) aunque es más vulnerable o más ‘tempranero’ el O.I. cuando ese factor no está o es menor; así, desde este estudio inicial se puede sospechar diátesis. Los PEA son más perceptibles por varones (Ref. No. 53): esta característica de ‘limitación o diátesis’ por género se aprecia también en otros padecimientos poligénicos (p.e., labio hendido, luxación de cadera, etc.) donde son aplicables los ‘Principios de Carter’ (no aplicados en la patología que nos ocupa), por lo que se sugiere considerar que si en los PEA estudiados en una misma hermandad hubiera menor percepción en varones, eso podría indicar estado de ‘portador’ como suele ocurrir a la Audiometría.

15° En instituciones de salud suele no contarse con *traductores del lenguaje de señas*, y también los hipo/ anacusicos tienen necesidad de esos servicios; debiera haber al menos un traductor en cada uno de los municipios afectados en los estados estudiados. De aquí que la procedencia geográfica de los pacientes debiera analizarse tan detenidamente como las causas de padecimientos e incorporar esos datos relevantes a la Epidemiología/ Salud Pública.

16° Debe valorarse el Tamizaje Auditivo ante el binomio costo-beneficio. Las consecuencias de la no-atención o atención deficitaria/ tardía repercuten en la personalidad del afectado y de sus familiares. En problemas donde interviene la herencia biológica no solo son *individuos* los afectados (como en cualquier otra rama de la Medicina), sino las *familias* donde están los afectados, y al menos tres *generaciones* (padres, la del caso, y la siguiente de hijos o sobrinos). Esta gran diferencia debe tratarse con gran deferencia; el tamizaje auditivo debiera ser reglamentario en maternidades, nosocomios pediátricos, guarderías, jardines de niños, e integrar listados para seguimiento educativo, psicológico, de Salud y para empleo.

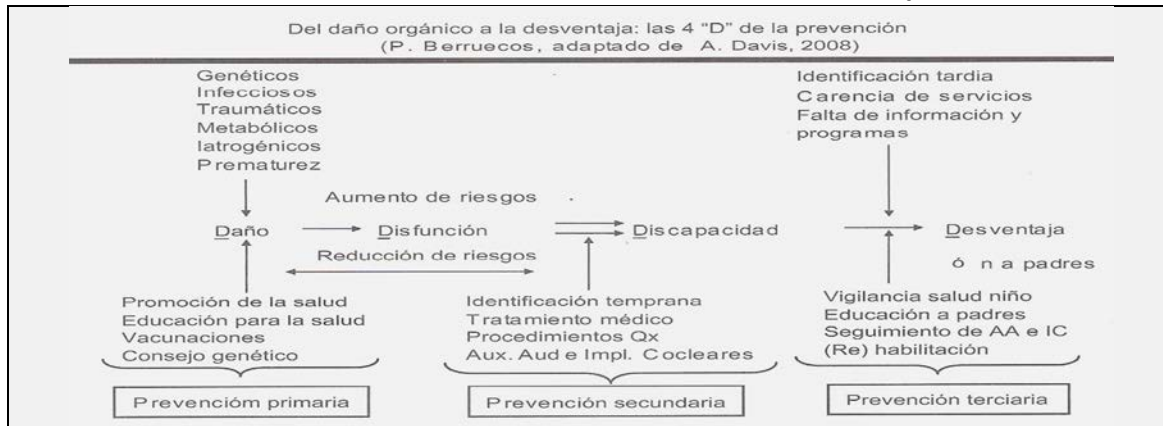
17° La discapacidad auditiva es la tercera en la República Mexicana y la única “prevenible” (en repercusiones en el desarrollo y personalidad a través del diagnóstico y atención tempranos); mapear geográficamente las mutaciones contribuye a conformar la Epidemiología Molecular.

18° La prevención de problemas de audición y lenguaje debe hacerse a distintos niveles y simultáneamente: *primario*, para evitar el daño orgánico y su disfunción (en este contexto se inscriben los estudios de epidemiología molecular); a nivel *secundario*, para que el daño orgánico que no se pudo prevenir, se identifique y detecte lo más tempranamente posible para evitar la discapacidad (Ref. No. 10); a nivel *terciario*, para que las acciones terapéuticas y protésicas eviten o reduzcan al mínimo las desventajas sociales, humanas, educativas, económicas y culturales de hipoacusicos y sea posible ejerzan sus derechos y obligaciones.

Los riesgos de daño orgánico, disfunción, discapacidad y desventaja (*las cuatro “D”*), aumentan o disminuyen según las medidas preventivas en los tres niveles mencionados y en ellas deben estar reconocibles los principios de *orientación a la salud pública*, *cambios de actitud del equipo de la Salud*, *conciencia en la población general*, *voluntad política para actuar en coherencia y congruencia consecuentes*, *inteligencia para priorizar* y *disposición de recursos* para cumplir los objetivos y metas planeadas en programas específicos de trabajo. Como un mínimo homenaje, incluyo aquí la propuesta al respecto del *Dr. Pedro Berruecos Villalobos (+)*, uno de los pioneros, creadores e impulsores del Programa TANIT (Figura No. 8.1.)

Figura No. 8.1.

LAS CUATRO "D" DE LA PREVENCIÓN PARA LA HIPOACUSIA/ SORDERA



TOMADA DE: Berruecos Villalobos P, 'Problemas de audición y lenguaje', Figuras 12-9 p.112, según adaptación de Berruecos a la de A. Davis, 2008 (Ref. No. 10).

8.4. OTROS ASPECTOS RELEVANTES

Por apreciación clínica, la alta frecuencia de casos "esporádicos" suele deberse más que a factores ambientales mutagénicos, al **miedo de procrear** hijos con la misma discapacidad. De las parejas, quizá la mayoría sean de aquellas donde ambos son normo-oyentes y la descendencia no; los datos censales no recogen datos relevantes como la *simpatría*, por eso el estudio de apellidos como indicadores de endogamia/consanguinidad. La mayoría de los casos esporádicos son unigénitos ¿en realidad son *recesivos*? si esto último es verdad, equivale a ubicar genéticamente a la población a **nivel de reemplazo** (son dos genes); cuando la pareja 'original' se disuelve y cada uno de sus miembros integran otras familias, la herencia se difunde. Así, al haber equilibrio genético en las entidades (excepto Tamaulipas) y tener desproporción censal en casos de sordera, por causa hereditaria mantendrán la panorámica observada.

Por otro lado, los perfiles de las familias propician la **disfuncionalidad** y las ubican a nivel del verdadero reemplazo; que $\frac{1}{3}$ tiene más de un caso de hipoacusia y que una de cada ocho tiene medias hermandades por uno o ambos linajes parentales; y que el discapacitado vive en hogares *no familiares* (donde no se tiene parentesco biológico con el jefe) y *extensas* (numerosos miembros).

El mercado laboral y/o la conveniencia/ necesidad de trabajo por ambos cónyuges obliga a dejar a los hijos con sustitutos (en el mejor de los casos con los abuelos u otros familiares sin ponderar carácter, necesidades y salud de ellos); la convivencia se pierde favoreciendo **diagnósticos** muy tardíos, a veces cuando el daño es irreparable o poco útiles las medidas correctivas.

En grupos de auto-ayuda la **convivencia** favorece otro tipo de relaciones incluyendo las afectivas mediando matrimonio o no; y así, hay parejas donde ambos progenitores son sordos y en las que a veces la problemática se suscita cuando los descendientes *no* son sordos.

Las parejas están en **riesgo de disolución/difusión** ante la discapacidad (quizá la *auditiva* pareciera de menor riesgo para ello), y más al no contar con información confiable y oportuna sobre su manejo. Aunque no pueda considerarse una "muestra

representativa” de la población de cada entidad federativa a las familias estudiadas, la **poligamia** mayor a la esperada, puede ser indicador de esa falta de información. Las relaciones conyugales volátiles o disolutas y la migración con formación de nuevas parejas, favorecen la difusión de genes. La falta de información se refleja también en la ignorancia sobre los beneficios y acciones que programas como el TANIT ofrecen y se necesita que el Personal de Salud proporcione la información que debe, divulgación de programas, acciones y asesoría

[Un caso donde el suegro manipulaba a la hija y ésta al marido para “sufragar” los gastos e implante para una hija cuando todo era gratuito...]

La **relación fraterna** no se ha estudiado ni cuando hay gemelaridad (mayor al 5%), siendo ‘significativos’ entre sí. El orden de nacimiento y el ‘papel’ que se desempeña ayuda a “funcionalizar” o no a una familia, *casi* al margen de la educación y posición socioeconómica. Si el hijo afectado es el único o mayor, la panorámica parental suele estar más ávida del asesoramiento genético. El ‘centralismo’ natural en atención y recursos hacia la persona con discapacidad (esté o no *discapacitada*) favorece turbulencia de afectos en los otros miembros y resentimientos que suelen agravar la problemática y terminar con la vida familiar y matrimonial. Por frecuencia, es una *hermana* quien asiste al discapacitado (en solo dos casos sabían el *lenguaje de señas*). La presencia de “grupos” no primordialmente de ayuda a sordos cuya influencia es notoria (y a veces nociva) es más evidente en el N y más aún al NO.

La presencia de **co-morbilidad** y discapacidad “no combinan” aunque son frecuentes. Más problemática en el tipo de familias señalado. El estudio socio-económico familiar que realiza Trabajo Social (y la entrevista médica), debieran considerar esto más conscientemente.

La presencia de **mascotas** (notoriamente en los controles músicos) y los agentes del grupo TORCH justifican el estudio serológico que debiera ser parte del protocolo del TANIT. La *soledad en compañía* en la que suele estar el discapacitado favorece (aunque no siempre se logre), este tipo de compañía.

Por todo lo anterior, la **atención** al discapacitado debe ser **transdisciplinar**, y ser evaluada frecuentemente para adecuarla a tiempo, lugar, espacio y circunstancias propios de los afectados entre los que se deben incluir a los cuidadores, por supuesto al Personal de Salud para evitar el ‘desgaste profesional por empatía’ (o *‘burn out’*).

8.5. CONCLUSION GENERAL

Quizá más que ‘conclusión’ deba ser ‘reflexión’. Los hallazgos encontrados muestran en realidad solo una parte de lo que la pregunta de investigación planteó y tal vez de sólo su primera porción (“*distribución geográfica de las afecciones en los genes GJB2 y GJB6*”). Entre las inversiones que hubieron de hacerse además de la económica y personal e institucional(es), el esfuerzo (personal, de colaboradores y aún de enemistades) fue mayor y aún más, el recurso no renovable y huidizo del *tiempo*. Aunque laboriosa la tarea, barroca en algunos momentos, tediosa en otros, conflictiva en muchos, interesante y fértil siempre, estuvo invariablemente a contratiempo pero no por eso ni por nada, descuidada. Pese a todo, y contando con todo, no siempre se pudo llegar al diagnóstico etiológico de esperanzadora luz para paciente y familias, por lo demás como el común de las familias mexicanas en diátesis y perfiles.

La inquietud intelectual que motivó esta empresa se satisfizo aún con resabios y pendientes; fue un amado instrumento para el logro académico y que ilustra que el médico genetista ejerce limitadamente (¿*per se*?) pese a su intención, para el paciente y familiares y más amplio aún, para la población (si se trata de la Genética de Poblaciones y Epidemiología...a manera de ejemplos: para *Brayan Gerardo*, adolescente de 13 años vivaz, servicial, interesado... o para *Alexandra*, jovencita de 12 años que asiste a sus dos hermanas menores también con hipoacusia, uno de Sonora y otra de Tamaulipas... ¿de qué les sirve en lo individual y para su afección haber participado y saber que las frecuencias de determinadas mutaciones tienen 'X' valor, que proceden de 'N' orígenes, etc.? ellos (y todos) desearían *oír*, pero sobre todo, *hacerse oír* ¿cómo apoyarles? Ellos solo tienen sonidos guturales...

Aún en la misma problemática y lugar de residencia, la edad (*tiempo*) da diferentes perspectivas al paciente, familiares, población y médico y faltan herramientas. La participación de ellos, los pacientes y sus familiares, con sus problemas y esperanzas, circunstancias y empeño y nosotros, personal de Salud con nuestra preparación (y soberbia), esfuerzos y voluntad hacemos (¿haremos?) labores de 'albañil' o de 'panadero': trabajamos para que los que trabajan ahora mismo y de quienes necesitamos para nuestra labor tengan dónde trabajar, o trabajamos ahora con lo que tenemos para los que trabajan para que mañana nosotros u otros trabajen para beneficio de todos. La labor del genetista no siempre es para considerarse en el 'Orden del Día' a la *Reunión de la Sociedad* pero contribuye en algún momento (dimensión *tiempo*) al conocimiento y a veces hasta el tratamiento: si no se hace todo lo anterior y se analiza concienzuda y molecularmente la(s) mutación(es) no puede comprenderse el mecanismo alterado y menos, pensar en cómo, cuándo, etc. solucionar (o coadyuvar a ello) el punto de conflicto que genera disfunción, etc., etc. Aunque se piense, escriba y (per) siga una Dedicatoria de nuestro trabajo y se tenga claro al destinatario, muchas veces "nadie sabe para quién trabaja", pero hay que hacerlo, que en el camino hay mucho que aprender, apreciar, utilizar, compartir y conocer para tal vez, *saber*. Debo decir que he intentado varias veces aprender el 'Lenguaje de Señas', y aún me falta todo. Al menos para mí no es fácil. Esto me ha permitido considerar tanto al paciente cuanto a los familiares y la desesperación que se produce al no poder darse a entender, "a hacerse oír" aunque no haya palabras. Es aún una barrera que no derribo y que seguramente cuando lo logre, veré con nuevos ojos a la persona con discapacidad auditiva y/o del lenguaje. A ellos le pido paciencia y les digo que sigo y estoy "al pendiente, y en contacto".

La historia familiar se atomiza cuando sólo se considera a la genealogía de *un* paciente (cuando a veces no se integran los antecedentes heredofamiliares más relevantes); la conjunción de familias y sus genealogías permite ponderar el peso e influencia de herencia y medio ambiente en patología y geografía. Este estudio de familias con SNSNS lo demuestra.

"Yo, soy yo y mis circunstancias" verdad instituida por José Ortega y Gasset, aplicable. Hago una cordial y *descarada* invitación a tratar de vencer circunstancias (*tiempo*, como puede ser la edad y/o el requerido para la empresa; *lugar*, así sea la "mazmorra" más abyecta real o virtual –como pueden ser los geográficos, los lugares de trabajo, etc. –; *espacio* incluso el administrativo/ laboral), para "ser más" ante sí y para los demás en ámbitos que atañen (como persona, como familia, como ciudadano, como profesionista, como humano). Vale la pena.

9.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
1.	Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley P, Kimberling W	PREVALENT CONNEXIN 26 GENE (GJB2) MUTATIONS IN JAPANESE	J Med Genet	2003	37	41 - 43
2.	Aguilar Zeleny, Alejandro y Beaumont Pfeiffer, David J. o.f.m.	PIRI OWITIAME NENÉNAPU KAWÉ. UNA JOVEN GUARIJÍA CONTEMPLA. Experiencias de vida con el Pueblo Guarijío	s/ nombre	1ª (s/ año)	s/registro	Varias
3.	Alford Raye L.	NON SYNDROMIC HEREDITARY HEARING LOSS En: Alford R y Sutton VR: 'Medical Genetics in the Clinical Practice of ORL' Advances in Otho-Rhino-Laryngology.	Karger	1ª (2011)	Vol. 70. 978-3-8055-9668-8	37-42
4.	Alvarez A, Del Castillo I, Villamar M, Aguirre LA, González-Neira A et al	HIGH PREVALENCE OF THE W24X MUTATION IN THE GENE ENCODING CONNEXIN-26 (GJB2) IN SPANISH ROMANI (GYPSIES) WITH AUTOSOMAL RECESSIVE NONSYNDROMIC HEARING LOSS	Am J Med Genet	2005	137	255-58
5.	Amunts K, Morosan P, Hilbig H, Zilles K	AUDITORY SYSTEM En: Mai JK, Paxinos G 'The Human Nervous System', Cap. 36	Elsevier/ Academic Press	3ª (2012)	978-012-374-236-0	1270-1300
6.	Arenas Sordo ML, Menéndez I, Hernández-Zamora E, Simarci A, Gutiérrez-Tinajero D, McGetrick M, Murphy-Ruiz P, Leyva-Juárez X, Huesca-Hdez F, Domínguez-Aburto J y Tekin M	UNIQUE SPECTRUM OF <i>GJB2</i> MUTATIONS IN MEXICO	Int. J. Ped. Otorhinolaryngology (IJPORL)	2012	76	1678-1680
7.	Argimón PJM y Jiménez VJ	MÉTODOS DE INVESTIGACION CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA	Elsevier	3ª (2010)	978-84-8174-709-6	Tabla 16.2, p.157
8.	Azaiez H, Chamberlin GP, Fischer SM, Welp CL, Prasad SD et al	GJB2: THE SPECTRUM OF DEAFNESS-CAUSING ALLELE VARIANTS AND THEIR PHENOTYPE	Hum Mut	2004	24	305 -11
9.	Ballana E, Ventayol M, Rabionet R, Gasparini P, Estivill Xavier	CONNEXINS AND DEAFNESS. Homepage	electrónica	2013	http://www.crg.es/deafness http://davinci.crg.es/L/deafness/	-
10.	Berruecos Villalobos Pedro	PROBLEMAS DE AUDICION Y LENGUAJE En: Narro RJ, Rivero SO, López BJ 'Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica.	UNAM/ Ed.MM	4ª (2011)	978-607-021-898-9	105-117
11.	Bideau, Alain Brunet Guy	ESSAI DE DEMOGRAPHIE HISTORIQUE ET DE GENETIQUE DES POPULATIONS. Une Population du Jura Méridional du XVII ^e Siècle à Nos Jours	Institut National D'Études Démographiques	1ª (2007)	978-2-7332-1035-2	145-169

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
12.	BLAST	BASIC LOCAL ALIGNMENT SEARCH TOOL	Homología de secuencias génicas	electrónica	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST	
13.	Bors A, Andrikovics H, Kalmar L, Erdei N, Galambos S et al	FREQUENCIES OF TWO COMMON MUTATIONS (c.35delG and c.167delT) OF THE CONNEXIN 26 GENE IN DIFFERENT POPULATIONS OF HUNGARY	Int J Mol Med	2004	14	1105 - 08
14.	Bourquin Peter	LAS CONSTELACIONES FAMILIARES en resonancia con la vida	Desclee de Brower, S.A.	5ª (2009)	978-84-330-2181-6	45 -69, 116-119
15.	Boyd – Bowman, Peter	INDICE GEOBIOGRAFICO DE MAS DE 56 MIL POBLADORES DE LA AMERICA HISPANICA I. 1493 - 1519	IIH-UNAM/ FCE	1ª (1985)	968-16-1337-6	Varias
16.	Boyd – Bowman, Peter	INDICE GEOBIOGRAFICO DE CUARENTA MIL POBLADORES ESPAÑOLES DE AMERICA EN EL SIGLO XVI. II 1520 - 1539	Jus-Academia Mexicana de Genealogía y Heráldica AC	1ª (1968)	s/registro	Varias
17.	Brambila Paz Carlos	HISTORIAS DE MIGRACIÓN Y EL PROCESO DE FORMACIÓN FAMILIAR En: 'Migración y Formación Familiar en México'. Cap. IV.	El Colegio de México	1ª (1985)	968-12-0300-3	59-99
18.	Brannif C Beatriz	LA GRAN CHICHIMECA. El lugar de las rocas secas.	CONACULTA/ Jaca Book	1ª (2001)	970-18-6920-6	Varias
19.	Buitimea Romero C y Valdivia Dounce, T	COMO UNA HUELLA PINTADA (TESTIMONIO)	El Colegio de Sonora	1ª (1994)	968-67-55-12-8	Varias
20.	Camp V, Smith R	THE HEREDITARY HEARING LOSS HOMEPAGE	homepage	electrónica	http://hereditary-hearingloss.org	Jul 30, 2012
21.	Carlson Bruce M	SENSE ORGANS. En: 'Human Embriology and Developmental Biology', Cap. 13	C.V.Mosby	3ª (2004)	032-3014-87-9	306-312
22.	Carreño Manuel Antonio	Compendio del MANUAL DE URBANIDAD Y BUENAS MANERAS.	Librería De la Viuda de Ch. Bouret París/ México	1911	s/registro	10-17, 68- 69
23.	Castro CoyotlDulceM aría	ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DEL GEN GJB2 EN HIPOACUSIA NEUROSENSORIL NO-SINDRÓMICA EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN MEXICANA.	Tesis de Especialización en Genética Médica Hospital Gral. De México SSA/ UNAM	2009	-	22-29
24.	Cavalli–Sforza L, Bodmer FW	GENETICA DE LAS POBLACIONES HUMANAS	Ediciones Omega	1ª (1981)	84-282-0660-0	340-498
25.	Cohen MM, Gorlin RJ	EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND GENETIC PATTERNS. En: <i>Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM (Eds.): Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes</i>	Oxford UniversityPress	1ª (1995)	-	9-21
26.	Collier Leslie y Oxford John	VIROLOGÍA HUMANA, Caps. 7, 9, 10, 12, 14, 17, 19 y 31	McGraw-Hill/ Interamericana	3a (2006)	13-978-970-10- 6545-7 y 10-970-10- 6545-X	59-68; 79-85; 87-95; 103- 106; 111-118; 137-139; 149- 152; 229-235
27.	Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación/ (CONADIS)	ENCUESTA NACIONAL SOBRE DISCRIMINACION EN MEXICO/ Enadis 2010. Resultados sobre personas con discapacidad.	Consejo Nacional para Prevenir la Discriminación/ CONADIS	1ª (2012)	s/registro	Varias

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
28.	Cordeiro-Silva MF, Barbosa A, Santiago M, Provetti M, Rabbi-Bortolini E	PREVALENCE OF 35delG/GJB2 AND del(GJB6-D13S1830) MUTATIONS IN PATIENTS WITH NON-SYNDROMIC DEAFNESS FROM A POPULATION OF ESPIRITO SANTO BRAZIL	Braz J Otorhinolaryngol	2010	76	428 - 32
29.	Covey Stephen R.	LOS SIETE HABITOS DE LAS FAMILIAS ALTAMENTE EFECTIVAS	Grijalbo/ Franklin Covey	1ª (1998)	970-05-1004-2	Varias
30.	Craig David W.	DNA METHODS En: Nurnberger J Jr. and Berrettini WH: 'Principles of Psychiatric Genetics', Cap. 3	Cambridge, UniversityPress	1ª (2012)	978-0-521-89649-8	23-33
31.	Craig Grace J	DESARROLLO COGNOSCITIVO Y DEL LENGUAJE EN LA INFANCIA y DESARROLLO PSICOSOCIAL EN LA INFANCIA En 'Desarrollo Psicológico', Caps. 6 y 7	Prentice-Hall	1ª (1997)	013-206-525-8	171-172, 198-205 y 229-230
32.	Craig y Faust. Faust EC, Russell PF y Jung RC	PARASITOLOGÍA CLÍNICA	Salvat	1ª. español (1981)	968-32-0075-3	5, 16, 28, 50, 170, 229-235
33.	CREE DIF-Michoacán	DISCAPACIDAD AUDITIVA (Tríptico informativo)	DIF-Michoacán	1ª (¿?)	s/ registro	Todo
34.	Cucci RA, Prasad S, Kelley PM, Green GE, Storm K et al	THE M34T ALLELE VARIANT OF CONNEXIN 26	Genet Test	2000	4	335 - 344
35.	D'Aubeterre Buznego Ma. Eugenia	GENERO, PARENTESCO Y REDES MIGRATORIAS FEMENINAS	Alteridades	2002	12 (24)	51-06
36.	Dahl H, Saunders K, Kelly T, Osborn A, Wilcox S et al	PREVALENCE AND NATURE OF CONNEXIN 26 MUTATIONS IN CHILDREN WITH NONSYNDROMIC DEAFNESS	Med J Aust	2001	175	191 - 94
37.	Dai P, Yu F, Han B, Liu X et al	GJB2 MUTATION SPECTRUM IN 2063 CHINESE PATIENTS WITH NONSYNDROMIC HEARING IMPAIRMENT	J Transl Med	2009	7	26
38.	De Cadenas y Vicent, Vicente	REPERTORIO DE BLASONES DE LA COMUNIDAD HISPANICA. Tomos I a IV	Instituto Salazar y Castro (CSIC)	2ª (1987)	84-000-6642-1	Varias
39.	De Icaza, Francisco A.	CONQUISTADORES Y POBLADORES DE NUEVA ESPAÑA. Diccionario Autobiográfico de textos originales Tomos I y II	El Adelantado de Segovia	1ª (1923)	s/registro	Varias
40.	De Lancastre e Tavora Luiz	DICIONÁRIO DAS FAMÍLIAS PORTUGUESAS	Quetzal Editores Lisboa	2ª (1999)	972-564-417-4	Varias
41.	Del Castillo et al	A DELETION INVOLVING THE CONNEXIN 30 GENE IN NONSYNDROMIC HEARING IMPAIRMENT	N Engl J Med	2002	346	243-9
42.	Del Castillo I, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Browenstein Z, Marlin S et al	PREVALENCE AND EVOLUTIONARY ORIGIN OF THE del(GJB6-D13S1830) MUTATION IN THE DFNB1 LOCUS IN HEARING IMPAIRMENT SUBJECTS: A MULTICENTER STUDY	Am J Hum Genet	2003	73	1452-58

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
43.	Del Castillo FJ, Rodríguez-Ballesteros M, Alvarez A et al	A NOVEL DELETION INVOLVING THE CONNEXIN-30 GENE, del(GJB6-d13s1854), FOUND IN TRANS WITH MUTATIONS IN THE GJB2 GENE (Connexin-26) IN SUBJECTS WITH DFNB1 NON-SYNDROMIC HEARING IMPAIRMENT	J Med Genet	2005	42	588 – 94
44.	DEN (Dirección de Estadística Nacional)	QUINTO CENSO DE POBLACION 1930. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	1930_01 www.inegi.org.mx	Varias
45.	Denoyelle et al	PRELINGUAL DEAFNESS: HIGH PREVALENCE OF A 30delG MUTATION IN THE CONNEXIN 26 GENE	Hum Mol Genet	1997	6	2173–7
46.	Denoyelle et al	CONNEXIN 26 GENE LINKED TO A DOMINANT DEAFNESS	Nature	1998	393	319–20
47.	Denoyelle et al	CLINICAL FEATURES OF THE PREVALENT FORM OF CHILDHOOD DEAFNESS, DFNB1, DUE TO A CONNEXIN-26 GENE DEFECT: IMPLICATIONS FOR GENETIC COUNSELING	Lancet	1999	353	1298–303
48.	DGE (Dirección General de Estadística)	CENSO GENERAL DE LA POBLACION MEXICANA 1895. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	Pob_1895_24(1) www.inegi.org.mx	Varias
49.	DGE (Dirección General de Estadística)	CENSO GENERAL DE LA REPUBLICA MEXICANA 1900. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	1900_c.pdf www.inegi.org.mx	Varias
50.	DGE (Dirección General de Estadística)	TERCER CENSO DE POBLACION DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS 1910. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	Pob_1910_3 www.inegi.org.mx	Varias
51.	DGE (Dirección General de Estadística)	CENSO GENERAL DE HABITANTES 1921. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	1921_c.pdf www.inegi.org.mx	Varias
52.	DGE (Dirección General de Estadística)	SEXTO CENSO DE POBLACION 1940. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	1940_t www.inegi.org.mx	Varias
53.	Elías Cuadros Yolanda L	POTENCIALES PROVOCADOS EN EL DIAGNOSTICO AUDIOLOGICO. En: Poblano A: 'Temas Básicos de Audiología. Aspectos Médicos'. Cap. 5.	INCH/ Ed. Trillas	1ª (2003)	968-24-6710-1	145-192
54.	EMBL	EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY LABORATORY NUCLEOTIDE SEQUENCE DATABASE	Base de datos de secuencias de genes	electrónica	www.ebi.ac.uk/embl	-
55.	Engels Frederick	EL ORIGEN DE LA FAMILIA, LA PROPIEDAD PRIVADA Y EL ESTADO	Ediciones de Cultura Popular	1ª (1971)	s/registro	29-95
56.	ENSEMBL	ENSEMBL PROJECT FROM EMBL- SANGER INSTITUTE	Bases de datos de genomas	electrónica	www.ensembl.org	-
57.	EntrezGene	ENTRADA A (SECUENCIAS) GÉNICAS	Bases de datos de proteínas, genomas, cDNA e información evolutiva y variación	electrónica	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/	-
58.	Escobar Ohmstede A y Fagoaga Hernández R	ASENTAMIENTO Y POBLACION. DOS JURISDICCIONES ECLESIASTICAS A FINES DEL SIGLO XVIII: RIOVERDE Y TAMPICO. En: Hernandez ML, Certucha Llano M y Anaya ML 'Población y Territorio I' Ensayos	Inst. Inv. Históricas, Univ. Autónoma de Tamaulipas	1ª (2009)	978-607-765-4-21-6	38-73

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
59.	Espírito Santo Moisés	O BRASONÁRIO PORTUGUÊS E A CULTURA HEBRAICA	Instituto de Sociologia e Etnologia das Religiões. Universidade Nova de Lisboa	1ª (2000)	s/registro	Varias
60.	Estivill X y Gasparini P (editors)	CONNEXINS AND DEAFNESS		2012	http://davinci.crg.es / deafness/	-
61.	Feldman D, Denoyelle F, Loundon N, Wei D, Garabedian FN et al	CLINICAL EVIDENCE OF THE NONPATOGENIC NATURE OF M34T VARIANT IN THE CONNEXIN 26 GENE	Eur J Hum Genet	2004	12	279 - 84
62.	Fu S, Yan J, Wang X, Dong J, Chen P, Wang C, Chen G	THE AUDIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF A HEREDITARY Y-LINKED HEARING LOSS IN A CHINESE ETHNIC TUJIA PEDIGREE	Int J PediatrOtorhino laryngol	2011	75 (2)	202 – 206
63.	Gasparini et al	LINKAGE OF DFNB1 TO NON- SYNDROMIC NEUROSENSORY AUTOSOMAL-RECESSIVE DEAFNESS IN MEDITERRANEAN FAMILIES	Eur J Hum Genet	1997	5	83–8
64.	Gasparini et al	HIGH CARRIER FREQUENCY OF THE 35delG DEAFNESS MUTATION IN EUROPEAN POPULATIONS	Eur J Hum Genet	2000	8	19–23
65.	GDB	THE HUMAN <u>G</u> ENOME <u>D</u> ATA <u>B</u> ASE	Datos procedentes del Genoma Humano	electrónica	http://www.gdb.org	-
66.	GenBank	BANCO DE GENES	Bases de datos de secuencias génicas	electrónica	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank/	-
67.	GeneTests	DIRECTORIO DE LABORATORIOS	Público	electrónica	http://www.geneclinics.org	-
68.	Genoma	BANCO DE GENOMAS	Secuencias de genes y genomas	electrónica	http://genome.ucsc.edu	-
69.	Gómez OMR, Meraz RMA, Calderón AES	ESTUDIOS GENETICOS Y DIAGNOSTICO MOLECULAR En: Gutiérrez Tinajero DJ y Arenas Sordo ML: 'Genética y Audiología'	Ed. Trillas	1ª (2012)	978-607-17-1374-2	42-49
70.	González – Doria, Fernando	DICCIONARIO HERALDICO Y NOBILIARIO. Tomos III y IV	Trigo Ediciones	1ª (2000)	84-897-8720-4	Varias
71.	González – Leal, Mariano	RETOÑOS DE ESPAÑA EN LA NUEVA GALICIA. Estudios Histórico, Antropológico, Genealógico y Biográfico sobre la población española de la zona oriental de la Nueva Galicia, desde su establecimiento en la región hasta nuestros días. Tomos I a VII	Gobierno de Jalisco/ Ciudad de Guadalajara	1ª (2010)	968-832-001-3	Varias
72.	Gonzalez Pierre – Gabriel	GRAND DICTIONNAIRE DES NOMS DE FAMILLE	Ambreeditions	1ª (2001)	s/registro	Varias
73.	González Ramos M	INTRODUCCIÓN A LA GENETICA CLINICA	ANM/ Méndez Cervantes	1ª (1980)	s/ registro	18, 83, 95, 101, 111, 121, 253
74.	Gravina LP, Foncuberta ME, Prieto ME, Garrida J, Barreiro C et al	PREVALENCE OF DFNB1 MUTATIONS IN ARGENTINEAN CHILDREN WITH NON-SYNDROMIC DEAFNESS. REPORT OF A NOVEL MUTATION IN GJB2	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	2010	74	250 – 54

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
75.	Green et al	CARRIER RATES IN THE MIDWESTERN UNITED STATES FOR GJB2 MUTATIONS CAUSING INHERITED DEAFNESS	JAMA	1999	281	2211-16
76.	Grixaiba, Carlos	ENCICLOPEDIA DE HERALDICA	Diana/ LIBSA	1ª (2006)	84-662-1007-5	Varias
77.	Grosclaude Michel	DICTIONNAIRE ÉTYMOLOGIQUE DES NOMS DE FAMILLE GASCONS suivi de Noms de baptemedonnésauMoyenÂge en Béarn et en Bigorre.	Per Noste/ Rádio País	1ª (2003)	2-86866-031-2	Varias
78.	Guízar Vázquez J.	'ASESORAMIENTO GENÉTICO' en: Guízar VJ: "Genética Clínica", Cap. 39	Manual Moderno	3ª (2001)	ISBN 968-426-890-4	751-761
79.	Gurtler N, Kim Y, Mhatre A, Muller R, Probst R et al	GJB2 MUTATIONS IN THE SWISS HEARING IMPAIRED	EarHear	2003	24	440 - 47
80.	Gutiérrez Tinajero DJ y Arenas Sordo ML	GENETICA Y AUDIOLOGIA. Fundamentos clínicos y rehabilitación del paciente con trastornos auditivos de origen genético	Trillas	1ª (2012)	978-607-17-1374-2	Varias
81.	Guyton Arthur C.	SENTIDO DEL OIDO En: Tratado de Fisiología Médica, Cap. 51	Interamericana	4ª (1971)	s/ registro	634-646
82.	Hamel Fred y Hürlimann Martín	ENCICLOPEDIA DE LA MUSICA, Tomos 1 y 2	Ed. Grijalbo	1987	ISBN 968-419-730-6	371-483
83.	Hamelmann C, Amedofu GK, Albrecht K, Muntau B, Gelhaus A, Brobby GW et al	PATTERN OF CONNEXIN 26 (GJB2) MUTATIONS CAUSING SENSORINEURAL HEARING IMPAIRMENT IN GHANA	Hum Mut	2001	18	84 - 85
84.	Hapworth W y M, Heilman JR	MAMA TE QUERIA MAS A TÍ	Vergara	1ª (1994)	950-15-1396-3	Varias
85.	Hardisty R, Mburu P, Brown S	ENU MUTAGENESIS AND THE SEARCH FOR DEAFNESS GENES	Br J Audiol	1999	33	279-84
86.	Harris KC, Erbe CB, Firszt JB, Flanary VA, Wackyn PA	A NOVEL CONNEXIN 26 COMPOUND HE3TEROZYGOUS MUTATIONS IN DEAFNESS	Laryngoscope	2002	112	1159 -62
87.	HellingerBert	ORDENES DEL AMOR	Herder	2ª (2011)	978-84-254-2752-7	Varias
88.	Hernández Juárez AA, Lugo-Trampe JD, Campos-Acevedo LD, Lugo-Trampe A, Treviño-González JL, De la Cruz-Avila I, Martínez de Villarreal LE	GJB2 and GJB6 mutations are an infrequent cause of autosomal-recessive nonsyndromic hearing loss in residents of Mexico	Int. J Pediatr Otorhinolaryngol,	2014	Pend-	Pend.
89.	Homøe P, Koch A, Rendtorff ND, Lodhal M, Andersen T et al	GJB2 (CONNEXIN 26) MUTATIONS ARE NOT FRQUENT AMONG HEARING IMPAIRED PATIENTS IN EAST GREENLAND	Int J Audiol	2012	51	433 - 36

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
90.	Iliades et al	PRELINGUAL NONSYNDROMIC HEARING LOSS IN GREECE. MOLECULAR AND CLINICAL FINDINGS	ORL J Otorrhino-Laryngol Relat Spec	2002	64(5)	321-323
91.	INEGI	XII CENSO GENERAL DE POBLACION Y VIVIENDA 2000. Tomo II. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	www.inegi.org.mx	676-697
92.	INEGI	XIII CENSO GENERAL DE POBLACION Y VIVIENDA 2010. Tomo II. Tabulados Básicos	INEGI	electrónica	www.inegi.org.mx	Varias
93.	INEGI	INDICADORES DE HOGARES Y FAMILIAS POR ENTIDAD FEDERATIVA	INEGI	1ª (2000)	970132949-X	Varias
94.	INEGI	LAS FAMILIAS MEXICANAS	INEGI	1ª (1998)	97013-18021	Varias
95.	Irigoyen Coria AE	NUEVOS FUNDAMENTOS DE MEDICINA FAMILIAR. Caps. 1-4	Medicina Familiar Mexicana	3ª (2006)	968-7606452	15-53, 57-71
96.	Jenicek Milos	EPIDEMIOLOGIA. La Lógica de la Medicina moderna. Caps. 1-3, 6 y 8	Masson	1ª (1996)	84-458-0270-4	1-78, 165-215, 257-282
97.	Ji YB, Han DY, Lan L, Wang DY, Zang L, Zhao FF, Liu Q, Benedict-Alderfer C, Zheng QY, Wang OJ	MOLECULAR EPIDEMIOLOGY ANALYSIS OF MITOCHONDRIAL DNA 12SrRNA A1555G, GJB2 AND SLC26A4 MUTATIONS IN SPORADIC OUTPATIENTS WITH NONSYNDROMIC SENSORINEURAL HEARING LOSS IN CHINA	Acta Otolaryngol	2011	131 (2)	124 - 29
98.	Jiménez Hernández NE(Ed.)	FAMILIA Y TRADICION. Herencias tangibles e intangibles en escenarios cambiantes. Vols. I y II	El Colegio de Michoacán	1ª (2010)	978-607-7764-62-5	11-82, 631-643
99.	Juan Pablo II	LA FAMILIA EN LOS TIEMPOS MODERNOS. Exhortación Apostólica	Ed. Paulinas	XXVIII (1994)	s/ registro	9-18, 25-26, 44-45, 73-78, 102-103, 122-123, 137-147.
100	Karp Gerald	ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA e INTERACCIONES ENTRE LAS CÉLULAS Y SU ENTORNO En: 'Biología Celular y Molecular'. Conceptos y Experimentos. Caps.4 y 7	McGraw-Hill/ Panamericana	1ª (1998)	970-10-1644-0 y 0-471-59913-1	115-170 y 239-275
101	Kelley et al	NOVEL MUTATIONS IN THE CONNEXIN 26 GENE (GJB2) THAT CAUSE AUTOSOMAL RECESSIVE (DFNB1) HEARING LOSS	Am J Hum Genet	1998	62	792-9
102	Kelley et al	HUMAN CONNEXIN 30 (GJB6), A CANDIDATE GENE FOR NON-SYNDROMIC HEARING LOSS: MOLECULAR CLONING, TISSUE-SPECIFIC EXPRESSION, AND ASSIGNMENT TO CHROM. 13Q12.	Genomics	1999	62	172-6
103	Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN et al	CONNEXIN 26 MUTATIONS IN HEREDITARY NONSYNDROMIC SENSORINEURAL DEAFNESS	Nature	1997	387	80 - 83
104	Larousse	EL PEQUEÑO LAROUSSE ILUSTRADO. 100 AÑOS, 2005	Larousse	11ª (2005)	970-22-1038-0	746
105	Lasker Ward, Gabriel	SURNAMES AND GENETIC STRUCTURE	Cambridge University Press	1ª (1985)	0-52-130285-4	6-37, 43-49, 73-80
106	Laslett Peter	LA HISTORIA DE LA FAMILIA. En Gonzalbo Pilar (Comp.): Historia de la Familia	Inst. Mora/ UAM	1ª (1993)	968-6382-81X	43-70

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
107	Lechler R y Warrens A	HLA IN HEALTH AND DISEASE	Academic Press	2 ^d (2000)	0-124-40315-8	Varias y 94, 96-97
108	Levi-Strauss Claude	LAS ESTRUCTURAS ELEMENTALES DEL PARENTESCO. <small>Tomos I y II</small>	Ed. Origen/ Planeta	1 ^a (1985)	968-2201004	Varias
109	Libiger O, Schork NJ	A BASIC OVERVIEW OF CONTEMPORARY HUMAN GENETIC ANALYSIS STRATEGIES <small>En:Nurnberger JJ Jr. and Berrettini WH: 'Principles of Psychiatric Genetics', Cap. 2</small>	Cambridge, University Press	1 ^a (2012)	978-0-521-89649-8	13-22
110	Link T, Noriega C, López G, Alarcón R, Martínez R, Vega F	POBLACION Y POBLAMIENTO	Ed. Colegio de Michoacán (ColMich)	1 ^a (1986)	¿s/ reg.?	Vols. I y II
111	Liu X, Xia X, Ke X, Ouyang X, Du L et al	THE PREVALENCE OF CONNEXIN 26 (GJB2) MUTATIONS IN THE CHINESE POPULATION	Hum Genet	2002	111	394-97
112	Loeza Becerra, Francisco	DISTRIBUCION DE HAPLOTIPOS DEL SISTEMA HLA Y OTROS MARCADORES GENETICOS DE LA ETNIA PUREPECHA.	Tesis Maestría en Cs. Médicas INCMNSZ/UNAM	2007	SEP INDAUTOR 03- 2008-08151 1175000-01	97-104, 113-115, 261-294
113	Loeza-Becerra F, Rivera-Vega M, Martínez- Saucedo M, González-Huerta L, Urueta-Cuéllar H, Berruecos Villalobos P y Cuevas- Covarrubias SA	PARTICULAR DISTRIBUTION OF THE GJB2/ GJB6 GENE MUTATIONS IN MEXICAN POPULATION WITH HEARING IMPAIRMENT	Int. J. Ped. Otorhinolaryngolo gy (IJPORL)	2014	78	1057-1060
114	López de Haro, Alonso	NOBILIARIO GENEALOGICO DE LOS REYES Y TITULOS DE ESPAÑA. 1622. Tomos I y II	Luis Sánchez, Impresor Real/ Wilsen Editorial	1622/ 1 ^a (1996)	84-859-1874-6	Varias
115	López Ugalde Adriana Carolina	HIPOACUSIA Y ALTERACIONES DE LA AUDICION. <small>En: Clínicas del Hospital General de México. 2. Otorrinolaringología, Cap. 9</small>	Ed. Hosp. Gral. de México SSA	1 ^a (2002)	s/ registro	s/ numeració n
116	Luque José y Herráez Angel	'PREPARACIÓN DE MUESTRAS, EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS' <small>En: Texto Ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud, Capítulo 11.</small>	Elsevier	1 ^a (2009)		117-139 y 231-241
117	Mahli RS, Eshleman JA, Greenberg JA, Weiss DA, Schultz SBA, Kaestle FA, Lorenz JG, Kemp BM, Johnson JR, Smith DG	THE STRUCTURE OF DIVERSITY WITHIN NEW WORLD MITOCHONDRIAL DNA HAPLOGROUPS: IMPLICATIONS FOR THE PREHISTORY OF NORTH AMERICA	Am J Hum Genet	2002	70	905-19
118	Mahdieh N, Rabbani B, Shirkavand A, Bagherian H, MovahedZs et al	IMPACT OF CONSANGUINEOUS MARRIAGES IN GJB2- RELATED HEARING LOSS IN THE IRANIAN POPULATION: A REPORT OF A NOVEL VARIANT	Genet Test Mol Biomarkers	2011	15	489 - 93

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
119	Manrique Castañeda Leonardo	LINGÜÍSTICA HISTORICA. En 'Historia Antigua de México'. Vol. I. El México Antiguo, sus Áreas Culturales, Los Orígenes y el Horizonte Preclásico. (Coords. Manzanilla L y López Luján L.)	INAH-Conaculta/ IIA-UNAM/ Miguel Angel Porrúa	2ª (2000)	970-701-036-3	53-93
120	Marlin S, Feldman D, Blons H, Loundon N et al	GJB2 AND GJB6 MUTATIONS: GENOTYPIC AND PHENOTYPIC CORRELATIONS IN A LARGE COHORT OF HEARING- IMPAIRMENT PATIENTS	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	2005	131	481-87
121	Marsh SGE, Parham P, Barber LD	THE HLA <i>Facts Book</i>	Academic Press	1ª (2000)	0-125-45025-7	100, 104, 113, 215-218, 152, 156, 159, 161, 165-166, 228- 231, 172, 211- 212, 222-226, 174, 183, 202, 205, 206, 222, 249, 255, 302, 331, 334, 339, 348, 376, 380
122	Mc Kusick Victor A.	LOS GENES EN LA PARENTELA En: 'GENETICA HUMANA'. Cap. III	Centro Regional de Ayuda Técnica AID	1ª Español (1967)	s/ registro	48-87
123	Mc Kusick Victor A.	ON LINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM)	Catálogo de Enfermedades Hereditarias	(2002)	http://- www.ncbi.nlm.nih.g ov/Omim	-
124	MED ³ EL	CONOCIENDO LOS IMPLANTES COCLEARES. Folleto para candidatos	Ed. hearLIFE Headquarters. Fürstenweg 77a, 6020 Innsbruck, AU	2013	s/ registro	6-13, 17- 22, 28-29
125	Medline	INFORMACIÓN SOBRE ENFERMEDADES HEREDITARIAS	Publicaciones médicas	electrónica	http://www- ncbi.nlm.nih.gov/Pu bMed	-
126	Mendelsberg-Fishbein P, Márquez-Avila CS, García-Delgado C, Sánchez-Boiso A, Rodríguez-Espino BA, Vázquez-Martínez ER, Roque-Lee G, Ortiz- Rodríguez S, Fierro- Evans MA, Castillo- Castillo S, López- Mosqueda R, García Rivera P, Flores- Venegas AL, Aguirre- Hernández J, Cervantes-Peredo A, Morán-Barroso VF	IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO DE MUTACIONES EN EL GEN DE LA CONEXINA 26 EN EL MANEJO INTEGRAL DE LA SORDERA CONGENITA NO SINDROMICA	Bol. Med. Hosp. Infant. Mex	2013	70	89-97
127	Meng M, Li X, Ge H, Chen F, Han M, Zhang Y, Kang D, Xie W, Gao Z, Pan X, Dai P, Chi F, Chen S, Liu P, Zhang Ch, Cao J, Jiang H, Xu X, Wang W, Duan T	NONINVASIVE PRENATAL TESTING FOR AUTOSOMAL RECESSIVE CONDITIONS BY MATERNAL PLASMA SEQUENCING IN A CASE OF CONGENITAL DEAFNESS	Genetics in Medicine. Brif Report	2014	16 (12)	972-976
128	Minárik G, Tretinárová D, Szemes T, Kádasi I	PREVALENCE OF DFNB1 MUTATIONS IN SLOVAK PATIENTS WITH NON- SYNDROMIC HEARING LOSS	Int. J. Ped. Otorhinolaryngol	2012	76	400 - 03
129	Moore Keith L, Persaud TVN	OJO Y OIDO. En: 'Embriología Clínica', Cap. 18	Elsevier	8ª (2008)	978-848-086-337-7	430 - 437
130	Morales J y Correa E	TRAUMA ACUSTICO En: Rivas JA y Ariza HF: 'Tratado de Otología y Audiología', Cap. 24	Ed. AMOLCA	2ª (2007)	978-958-8328-119	489-506
131	Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Fridereci K et al	MUTATIONS IN THE CONNEXIN 26 GENE (GJB2) AMONG ASHKENAZI JEWS WITH NONSYNDROMIC RECESSIVE DEAFNESS	N Eng J Med	1998	339	1500-05

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
132	Moreno Altamirano, Laura et al.	EPIDEMIOLOGIA CLINICA	Fac. Medicina UNAM	1ª (1988)	s/ registro	13-46, 59- 118
133	Muñoz Altea, Fernando	BLASONES Y APELLIDOS	Joaquín Porrúa	1ª (1987)	s/ registro	Varias
134	Murgia et al	Cx26 DEAFNESS: MUTATION ANALYSIS AND CLINICAL VARIABILITY	J Med Genet	1999	36	829-832
135	Murray RK, Granner DK	MEMBRANAS: ESTRUCTURA Y FUNCTION. En: 'HARPER. Bioquímica ilustrada', Cap. 40	McGraw-Hill	28ª (2010)	978-607-15-0304-6	406-424
136	Navarro García Luis	LA CONQUISTA DE NUEVO MÉXICO	Cultura Hispánica Centro Iberoam. de Coop.	1ª (1978)	84-7232-187-8	41 - 55
137	Nelson WE, Vaughan VC III, McKay RJ	TRATADO DE PEDIATRÍA, TOMO I	Salvat	6ª (1976)	s/ registro	564-570
138	Núñez Cabeza de Vaca Alvar	NAUFRAGIOS Y COMENTARIOS	Promo-libro	1ª (2003)	84-492-0350-3	34-131
139	Oguchi T, Ohtsuka AA, Hashimoto S, Oshima A, Abe S et al	CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH GJB2 (CONNEXIN 26) MUTATIONS: SEVERITY OF HEARING LOSS IS CORRELATED WITH GENOTYPES AND PROTEIN EXPRESSION PATTERNS	J Hum Genet	2005	50	76 - 83
140	Oheim G	TU VIDA SOCIAL	Daimon	4ª (1963)	-	29-36, 202-206
141	Olavarría Ma. Eugenia	DE LA CASA AL LABORATORIO. LA TEORIA DEL PARENTESCO HOY DIA	Alteridades	2002	12 (24)	99-116
142	Oliva R y Clària J	BASES METODOLOGICAS DEL ANALISIS GENETICO MOLECULAR En: Oliva Rafael et al: 'Genética Médica'; Cap. 4	Díaz de Santos/Ube (2008)	1ª (2008)	978-84-7978-887-2 Y 978-84-475-3317-6	71-82
143	Omnibus	BASES DE DATOS DE EXPRESIÓN GÉNICA	Bases de datos de expresión génica	electrónica	www.ncbi.nlm.nih.g ov/Geo	-
144	Orvañanos Domingo	ENSAYO DE GEOGRAFIA MEDICA Y CLIMATOLOGIA – ATLAS– <i>Mapa No. 15:Distritos en que hay Tartamudos, Sordo-mudos e Idiotas</i>	Sria. de Fomento Gov. República	1889	s/ registro	Mapa 15
145	Pandya A, Arnos KS, Xia XJ, Welch KO, Blanton SH et al	FREQUENCY AND DISTRIBUTION OF GJB2 (CONNEXIN 26) AND GJB6 (CONNEXIN 30) IN A LARGE NORTH AMERICAN REPOSITORY OF DEAF PROBANDS	Genet Med	2003	5 (4)	295 –303
146	Park et al	CONNEXIN26 MUTATIONS ASSOCIATED WITH NON- SYNDROMIC HEARING LOSS	Laryngoscope	2000	110	1535–38
147	Perez Rosas Luis David	FAMILIA UNIDA. ALEJATE DE LOS SIETE PECADOS FAMILIARES	La Familia Cristiana	Abril 2014	Año 62, No. 4	18–19
148	Poblano A, Flores AB	LA UTILIDAD CLINICA DE LAS EMISIONES OTOACUSTICAS. En: Poblano A: 'Temas Básicos de Audiología. Aspectos Médicos'. Cap. 4.	INCH/ Ed. Trillas	1ª (2003)	968-24-6710-1	129-143

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
149	Porrás Carrillo Eugeni	LOS WARIJÓ DE CHIHUAHUA. Una etnografía mínima.	ENAH-Unidad Chihuahua/ UA Cd. Juárez	1ª (2002)	s/ registro	Varias
150	Putchka GV, Bejjani BA, Bleoo S, Booker JK, Carey JC et al	A MULTICENTER STUDY OF THE FREQUENCY AND DISTRIBUTION OF GJB2 AND GJB6 MUTATIONS IN A LARGE NORTH AMERICAN COHORT	Genet Med	2007	9 (7)	413- 26
151	Ricau Osmin	HISTOIRE DES NOMS DE FAMILLE D'ORIGINE GASCONNE (D'après une étude sur la Bigorre)	Princi Neguer	1ª (2000)	2-905007-97-4	Varias
152	Roitt I	INMUNOLOGIA. Fundamentos	Panamericana	9ª (1998)	950-06-1858-3 y 84-7903-450-0	Varias
153	Roitt I, Brostoff J, Male D	INMUNOLOGIA	Harcourt/ CV Mosby	5ª (2000)	84-8174-497-2	1-52, 83-92
154	Sala Gallini M, Moiraghi E, eltrovini M	IL GRANDE LIBRO DEI COGNOMI	Piemme	1ª (1997)	s/ registro	Varias
155	Sandi Luis	INTRODUCCION AL ESTUDIO DE LA MUSICA. Curso Completo para 1º, 2º y 3º años de Segunda Enseñanza	Librería Ariel S.A.	1ª (1967)	s/ registro	11-18
156	Sauceda García JM y Maldonado Durán JM	LA FAMILIA: SU DINAMICA Y TRATAMIENTO	OPS/ IMSS	1ª (2003)	92-75-32468-9	Varias
157	Schnieper Campos, Jacques-A	DICCIONARIO DE HERALDICA	LIBSA	1ª (2001)	84-662-0127-0	Varias
158	Scott D, Krat M, Carmi R, Ramesh A, Elbedour K et al	IDENTIFICATION OF MUTATIONS IN THE CONNEXIN 26 GENE THAT CAUSE AUTOSOMAL RECESSIVE NONSINDROMIC HEARING LOSS	Hum Mut	1998	11	387-94
159	Scrimshaw BJ, Faed JM, Warren P, Yun KT	RAPID IDENTIFICATION OF A1555G MUTATION IN HUMAN MITOCHONDRIAL DNA IMPLICATED IN AMYNOGLYCOSIDE-INDUCED TOXICITY	J Hum Genet	1999	44	388-90
160	Seeman P, Bendova O, Raskova D, Malikova M, Groh D at al	HETEROZYGOSITY WITH MUTATIONS INVOLVING BOTH THE GJB2 AND GJB6 GENES IS A POSSIBLE, BUT VERY RARE CAUSE OF CONGENITAL DEAFNESS IN THE CZECH POPULATION	Ann Hum Genet	2005	69	9 - 14
161	Sepúlveda Amor Jaime, Hernández Avila Juan Eugenio (Coords.)	ATLAS DE LA SALUD 2002	INSP	1ª (2002)	968-6502-57-2	pp. 28-30 y Mapas #10(p.22), #14(p.31), #33(p.50), #34(p51), #35(p.52), #40(p.57), #47(p.64), #48(p.65), #49(p.66), #60(p.77) y #62(p.79)
162	SMD	STANFORD MICROARRAY DATABASE	Base de datos de microarreglos	electrónica	Genome-www5.stanford.edu	-

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
163	Smith SD, Taggart RD	GENETIC HEARING LOSS WITH NO ASSOCIATED ABNORMALITIES. En: Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ: 'Hereditary Hearing Loss and its Syndromes	Oxford	2ª (2004)	978-0-19-513849-8	37 - 82
164	Snoeckx RI, Huygen PL, Feldman D, Marlin S, Denoyelle F et al	GJB2 MUTATIONS AND DEGREE OF HEARING LOSS: A MULTICENTER STUDY	Am J Hum Genet	2005	77	945 - 57
165	SNP Consortium	SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS CONSORTIUM	Base de datos de polimorfismos de singuletes de nucleótidos	electrónica	www.snp.cshl.org	-
166	Solanes Carraro MC y Vela R E	ATLAS DEL MEXICO PREHISPANICO Mapa de las Areas Culturales del México Antiguo.	Arqueología Mexicana. Esp., No. 5. INAH	Julio (2000)	ISSN 0188-8218	p. 7
167	Solari Alberto Juan	EL MATERIAL GENETICO: ADN Y CROMOSOMAS En 'Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina'	Ed. Médica Panamericana	1ª (1996)	950-06-2020-0 y 84-7903-318-5	31-51
168	Solís, José Antonio	EL ORIGEN DE SU APELLIDO. La Biblioteca de todos los apellidos de España y América	El Arca de Papel	1ª (2002)	84-976-5013-1	Varias
169	Soto Díez Carmen	LA EDUCACIÓN SOCIAL. LA FAMILIA En: 'LAS BUENAS MANERAS'. Usos y Costumbres Sociales. El Protocolo. Cap. 3.	Ediciones Palabra	1ª (1995)	s/ registro	26-32
170	Soto E y Vega R	FISIOLOGIA DE LA AUDICIÓN: LA COCLEA En: Poblano A: 'Temas Básicos de Audiología. Aspectos Médicos'. Cap. 2.	INCH/ Ed. Trillas	1ª (2003)	968-24-6710-1	65-104
171	SSA	NORMA OFICIAL MEXICANA PARA LA ATENCION INTEGRAL A PERSONAS CON DISCAPACIDAD (NOM 173- SSA1-1998)	Diario Oficial de la Federación	1998	19 - XI - 1999	Varias
172	SSA	NORMA OFICIAL MEXICANA PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO (NOM 034- SSA2-2002)	Diario Oficial de la Federación	2002	27 - X - 2003	Varias
173	SSA	Programa de Acción Específico 2007-2012 TAMIZ AUDITIVO NEONATAL e INTERVENCIÓN TEMPRANA	SSA	1ª (2009)	978-607-460-049-0	Varias
174	SSA/ SEP	PRESTACION DE SERVICIOS DE INTERPRETACION DE LA LENGUA DE SEÑAS MEXICANA AL ESPAÑOL Y VICEVERSA (NUIPD001.01)	SSA	1ª (2009)	s/ registro	Varias
175	Strachan T, Read AP	AMPLIFICACIÓN DEL DNA: CLONACION DE DNA POR PCR Y BASADA EN CELULAS y ANALISIS DEL DNA Y ESTRUCTURA, VARIACION Y EXPRESION GENICAS En Strachan T y Read P: 'Genética Humana', Caps. 5 y 7	McGraw-Hill	3ª (2006)	970-10-5135-1	121-155 y 181-199
176	Tang HY, Fang P, Ward PA, Schmitt E, Darilek S et al	DNA SEQUENCE ANALYSIS OF GJB2 ENCODING CONNEXIN 26: OBSERVATIONS FROM A POPULATION OF HEARING IMPAIRED CASES AND VARIABLE CARRIER RATES, COMPLEX GENOTYPES, AND ETHNIC STRATIFICATION OF ALLELES AMONG CONTROLS	Am J Med Genet	2006	140	2401-15

No.	AUTOR(ES)	TITULO	EDITORIAL/ REVISTA	EDICIÓN/ AÑO	ISBN/ No.	PAGS.
177	Thomas B, Friedman et al.	HUMAN NONSYNDROMIC SENSORINEURAL DEAFNESS	Annual Rev. Genomics Hum. Genet.	(2003); 4	-	341-402
178	Tibón Gutierrez	DICCIONARIO ETIMOLOGICO COMPARADO DE LOS APELLIDOS ESPAÑOLES, HISPANOAMERICANOS Y FILIPINOS	Diana	1ª (1988)	968-13-1886-2	Varias
179	Tiwari JL, Terasaki PI	HLA AND DISEASE ASSOCIATIONS	Springer-Verlag	1ª (1985)	0-387-96081-3	Varias
180	UCSC	UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT SANTA CRUZ GENOME BROWSER	Base de datos de secuencias de genes	electrónica	www.genome.ucsc.edu	-
181	Valle VM, Solís Ch AE, Ramírez V MN	DAÑO INDUCIDO POR RUIDO (TRAUMA ACUSTICO) En: Poblano A: Temas Básicos de Audiología, Cap. 8	Ed. INCH/ Trillas	1ª (2003)	968-24-6710-1	235-255
182	Villalobos José Pablo	LA IMAGINACION GENEALOGICA Herencia y escritura en México	Universidad de Colima	1ª (2006)	970-692-2199	Varias
183	Villamizar Jorge	HIPOACUSIAS NEUROSENSORIALES CONGENITAS En: Rivas JA y Ariza HF: 'Tratado de Otolología y Audiología', Cap. 22	Ed. AMOLCA	2ª (2007)	978-958-8328-119	465-482
184	Wang Y, Kung C, Su C, Hsu H, Tsai C et al	Mutations of Cx26 gene (GJB2) FOR PRELINGUAL DEAFNESS IN TAIWAN	Eur J Hum Genet	2002	10	495 - 98
185	Weigand Phil C	Minería Prehispánica. LA TURQUESA	Arqueología Mexicana	Sept. Oct. (1997)	Vol. V, No. 27	26 - 33
186	Wu CC et al	GJB2 (Connexin26) IS ASSOCIATED WITH AGE-RELATED HEARING IMPAIRMENT IN HUMANS AND MICE	12 th ICHG	Montreal Canadá 2011	510W, 13-10-2011	-
187	Yu F, Han DY, Dai P, Kang DY, Zhang X et al	MUTATION OF GJB2 GENE IN CHINESE NONSYNDROMIC HEARING IMPAIRMENT PATIENTS: ANALYSIS OF 1190 CASES	Nat Med J China	2007	87	2814 - 19
188	Zelante et al	CONNEXIN 26 MUTATIONS ASSOCIATED WITH THE MOST COMMON FORM OF NON-SYNDROMIC NEUROSENSORY AUTOSOMAL RECESSIVE DEAFNESS (DFNB1) IN MEDITERRANEANS	Hum Mol Genet	1997	6	1606-9
189	Zinsser H, Hiss PH, Bayne- Jones S	MICROBIOLOGY	UTEHA	3ª español (1967)	s/ registro	432, 440- 441, 906- 921, 1383- 1396

NOTA.- Cuando no se especifican páginas consultadas en las obras referidas, sino se menciona "Varias", es porque se consultó la obra completa, la mayoría de las cuales enlistan alfabéticamente a los apellidos que comprenden; en otras, la información está dispersa y ocasionalmente repetida para varios apellidos (no se citan por razones de espacio y porque no se requiere tal precisión puesto que no es una análisis genealógico/ heráldico).

LINKS:

- [The Hereditary Hearing Loss Homepage \(HHH\)](#)
- [Morton Hearing Research Group](#)
- [A walk round the cochlea](#)

En OMIM:

- GJB2 **121011**
- GJB1 **304040**
- GJB3 **603324**
- GJB6 **604418**

Otras:

- **Consurf:** Servidor para la identificación de regiones funcionales de proteínas
- **Conseq:** Servidor para la identificación de residuos importantes funcional y estructuralmente en secuencias proteínicas

10.

ANEXOS

Sub - INDICE de

		Pag.
10.	ANEXOS	227
10.1.	GLOSARIO (TERMINOS y DEFINICIONES OPERACIONALES)	229
10.2.	FISIOLOGIA DE LA AUDICION	231
10.3.	LA AUDICION Y LOS DESARROLLOS FISICO, COGNITIVO, DEL LENGUAJE Y PSICO-SOCIAL	236
10.4.	FUENTES INFORMATIVAS (REFERENTES)	238
10.4.1.	DATOS CENSALES SOBRE DISCAPACIDAD AUDITIVA	239
10.4.2.	LISTADO ALFABETICO DE APELLIDOS, ORIGENES Y PROCEDENCIAS	240
10.4.3.	CO-MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS <i>PROPOSITI</i>	247
10.4.4.	INMUNO-RESPUESTA A AGENTES DEL GRUPO <i>TORCH</i>	250
10.4.5.	MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE LOS <i>CASOS</i>	253
10.4.6.	MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE LOS <i>CONTROLES</i>	256
10.4.7.	ESTADO HOMOCIGOTICO Y 'PERFECTA' AUDICION	258
10.5.	PRODUCCION DERIVADA DEL PROYECTO	259
10.5.1.	PUBLICACION INTERNACIONAL [IJPORL 78 (2014): 1057-1060]	260
10.5.2.	PRESENTACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES	265
10.5.3.	PRESENTACIONES EN CONGRESOS NACIONALES	266
10.5.4.	OTRAS PRESENTACIONES	267

ANEXO 10.1.GLOSARIO (TERMINOS y DEFINICIONES OPERACIONALES)

TERMINO	SIGNIFICADO o DEFINICION A QUE ALUDE
ALELO	Unidad par de la herencia biológica. Rasgo semejante aunque distintivo y propio que ocasiona un rasgo determinado. Compuesto químico formado por ADN que contiene una o más partes <i>traducibles</i> (llamadas 'exones') a proteínas (enzimáticas o no) y otras <i>no traducibles</i> (llamadas 'intrones'), inserto en un compuesto molecular llamado ' <i>cromosoma</i> '. Palabra derivada de <i>αλο</i> , 'alo': <i>otro</i> o <i>el otro</i> (en referencia a su <i>homónimo</i> clínico-molecular: el " <i>gen</i> ").
ALIENIGENA	"El que no es propio del lugar"; equivale a <i>extraño</i> , <i>forastero</i> , <i>migrante</i> [De ' <i>αλο</i> ' ('alo, allius'): <i>otro</i> y ' <i>γενούς</i> ' (guenús): <i>engendrar</i>]. Su antónimo es ' <i>indígena</i> '.
ALOPATRIA	o ALOPATRICO: Se refiere a los nombres de familia o apellidos. Condición que tiene un apellido respecto a otro(s) cuyo(s) origen(es) en ambos, son distintos (aún cuando se escriban de igual forma). Antónimo de simpatria o simpátrico (συν, 'sin': <i>con</i> ; con la misma <i>patria</i> y <i>αλο</i> , 'alo': <i>otro</i> ; con distinta <i>patria</i>).
AMERINDIO	Rasgo distintivo de quien es descendiente de los primeros y más antiguos pobladores del continente americano. Fenotipo o apariencia compatible con esa ascendencia o población.
AMINOACIDOS ANTONIMOS	Aminoácidos de un péptido que son sustitutos de otros pero que no son de su mismo tipo (ácidos, básicos, polares sin carga o no polares) ni son llamados de la misma manera o compatible, por el codón respectivo. Es solo definición "operacional" para este estudio.
AMINOACIDOS CONSERVADOS	Aminoácidos de un péptido que son idénticos en otro péptido, que son de su mismo tipo (ácidos, básicos, polares sin carga o no polares) y son llamados de la misma manera por el codón respectivo. Es solo definición "operacional" para este estudio.
AMINOACIDOS HOMONIMOS	Aminoácidos de un péptido que son sustitutos de otros de los que son idénticos, de su mismo tipo (ácidos, básicos, polares sin carga o no polares) pero que son llamados de manera o compatible, por el codón respectivo. Es solo definición "operacional" para este estudio.
AMINOACIDOS SINONIMOS	Aminoácidos de un péptido que son sustitutos de otros, y que son de su mismo tipo (ácidos, básicos, polares sin carga o no polares) pero que no son llamados de la misma manera o compatible, por el codón respectivo. Es solo definición "operacional" para este estudio.
AUDIOMETRIA	Procedimiento paraclínico o de gabinete, consistente en medir la percepción de sonidos en intensidad, tono y duración variables de acuerdo a escalas predeterminadas y coadyuvar a afinar el diagnóstico de la percepción auditiva en el paciente.
CONSANGUINIDAD	o Consanguíneo: Circunstancia heredada por lazos de sangre (parentesco); relación entre dos o más personas descendientes de un(os) mismo(s) ancestro(s); suele medirse en grados de parentesco (a mayor grado, mayor consanguinidad).
DECIBEL o DECIBELIO (db)	Décima parte del logaritmo de la <i>amplitud</i> o intensidad real del sonido o ' <i>bel</i> ' (unidad de intensidad de sensación fisiológica ante un estímulo), aumento real de intensidad de 1.26; los <i>decibeles</i> se hallan en relación con la ley de Weber-Fechner según la cual la intensidad de una sensación fisiológica es proporcional al logaritmo del estímulo: $1db = 1/10 \log A'/A = 1/10 bel$ donde <i>A'</i> es la magnitud final y <i>A</i> la inicial respecto a la cual se hace la comparación (si el valor del logaritmo es "+" hay <i>amplificación</i> , y <i>atenuación</i> si "-"). La <i>banda dinámica</i> tiene escala de -10db a +120 db (Gran Enciclopedia de Ciencia y Técnica, Tomos <u>7</u> , p.1218 y <u>4</u> , p.711 Ed. Océano, 1994).
DIGENICA(O)	Tipo de herencia en donde intervienen a la par y para el mismo rasgo, dos diferentes genes no alélicos (distinto loci) provenientes del mismo progenitor. Su parónimo es la (iso) disomía (determinado gen para un mismo locus, proveniente de un mismo progenitor, se duplica una o más veces consecutivamente dando una resultante de tres o más copias del mismo gen)
DISFUNCION FAMILIAR	Incumplimiento sostenido o agravado, o pérdida de una o todas las funciones primarias de la Familia: <i>Adaptación Social; Atención y Cuidado o Crianza; Amor y Afecto; Reproducción; Otorgamiento de 'status'; Organización; Transmisión de educación, cultura, valores, idioma, etc.</i> Puede llegar a ser tan grave que desestabilice o destruya la <i>estructura</i> familiar misma.
DISOMIA	o ISO-DISOMIA (uniparental): Tipo de herencia en donde intervienen a la par y para el mismo rasgo, dos copias de un mismo gen con su alelo (mismo loci) provenientes las dos copias de un mismo progenitor. Su parónimo es la herencia digénica (dos genes o loci): para un único rasgo, intervención/ participación de dos genes situados en el mismo único genoma parental.
DIMUTACION	Dos mutaciones (en posición <i>cis</i> al caso), en distintos sitios de un mismo gen o alelo.
ENDOGAMIA	Formación de pareja(s) cuyos orígenes de ambos son los mismos (pueblo, nación, familia). Matrimonios entre personas con ascendencia común, o naturales de misma localidad o comarca.
FENODEMOTIPO	Apariencia poblacional o fenotipo demográfico de alguna población respecto a alguna variable demográfica: Presentación de determinado rasgo de interés en comparación a otra (sub)población de la que se distingue por ello; p.e., el nivel de <i>reemplazo poblacional</i> (supra, a nivel o infra) referido al número de hijos de una pareja (cuántas personas 'aporta' para la siguiente generación la pareja). O la población sorda de la que no lo es, y cómo es (o no es).

TERMINO	SIGNIFICADO o DEFINICION A QUE ALUDE
GEN	Unidad de la herencia biológica. Rasgo distintivo y propio que ocasiona un rasgo determinado. Compuesto químico formado por ADN que contiene una o más partes <i>traducibles</i> (llamadas 'exones') a proteínas (enzimáticas o no) y otras <i>no traducibles</i> (llamadas 'intrones'), inserto en un compuesto molecular llamado ' <i>chromosoma</i> '. Palabra derivada de 'γενούς' (guenús): <i>engendrar</i> . Su <i>sinónimo</i> clínico-molecular es " <i>alelo</i> ".
GENEALOGIA	Documento graficado, elaborado de acuerdo a la prosapia ('pro': <i>para</i> ; 'sapere': <i>saber</i>) o información verbal que, usualmente transmitida oralmente, la persona (o su cuidador) posee(n) respecto a su propia historia en el contexto biológico familiar, en el que se emplean símbolos para representar a los integrantes en su orden de nacimiento a través de las generaciones pasadas y presentes emparentadas por vía de linajes paterno y materno.
GRADO DE PARENTESCO	Relación por herencia consanguínea existente entre dos o más individuos dependiente de la proporción de genes en común que se compartan: es de <i>primer grado</i> cuando es de 0.50; de <i>segundo grado</i> si es de 0.25; de <i>tercer grado</i> si 0.125, etc. " <i>geoméricamente</i> " (1/2 de 1/2).
HERTZ o HERCIO	Unidad de <i>frecuencia</i> (Sistema Internacional de Unidades) o altura tonal del sonido, que es la frecuencia de un fenómeno de oscilaciones o vibraciones periódicas en un segundo (la escala va de 125 a 12,000Hz pero audibles hasta los 8,000 Hz); puede expresarse también como ciclos por segundo (cps). A más alta frecuencia, sonidos más agudos.
INDIGENA	"El que es propio del lugar"; equivale a <i>nativo</i> , <i>aborigen</i> , <i>familiar</i> [De 'ἰδιός' ('idios'): <i>lo propio</i> y 'γενούς' (guenús): <i>engendrar</i>]. Su <i>antónimo</i> es ' <i>alienígena</i> '.
MESTIZAJE	o Mestizo: Significa ' <i>mezclado</i> '. Rasgo distintivo de quien es descendiente de dos tipos poblacionales diferentes y excluyentes entre sí, ya sea de primeros y más antiguos pobladores del continente americano con inmigrantes europeos (Euro-mestizo), de los primeros con inmigrantes africanos (Afro-mestizo) o de ambos tipos de inmigrantes (Afro-europeo mestizo o mulato). Fenotipo compatible con la combinación de esas ascendencias o poblaciones.
POLIMORFISMO	Configuración genómica (composición de bases) rara de un gen, cuya frecuencia en la población es al menos del 1%, que no está asociada a rasgo patológico alguno y que no obedece a mutaciones recurrentes. Equivale a ' <i>variante</i> ' genómica <i>inocente</i> .
POSICION <i>cis</i>	Ubicación de dos o más partes de material genético en un mismo lado (tratándose de componentes o radicales químicos), brazo (tratándose de cromosomas) o cadena (tratándose de ADN) en referencia a otro que les antecede. Equivale a <i>ipso (o uni) - lateral</i> .
POSICION <i>trans</i>	Ubicación de dos o más partes de material genético en diferente lado (tratándose de componentes o radicales químicos), brazo (tratándose de cromosomas) o cadena (tratándose de ADN) en referencia a otro que les antecede. Equivale a <i>contra - lateral</i> .
SECUENCIACION	Técnica de laboratorio empleando insumos moleculares y electrónicos para conocer el orden consecutivo de las bases nitrogenadas que componen a determinado fragmento de ADN (porciones génicas o genes completos) consistente en adjuntar a cada base un determinado compuesto coloreado y posteriormente con ello distinguir a cada base, y graficar su desfile.
SIMPATRIA	o SIMPATRICO: Se refiere a los nombres de familia o apellidos. Condición que tiene un apellido respecto a otro(s) cuyo(s) origen(es) en ambos, es el mismo (aún cuando no se escriban de igual forma). <i>Antónimo</i> de simpatría o simpátrico (συ, 'sin': <i>con</i> ; con la misma <i>patria</i> y αλο, 'alo': <i>otro</i> ; con distinta <i>patria</i>).
SNSNS	Siglas para designa a la <u>S</u> ordera <u>N</u> euro- <u>S</u> ensorial <u>N</u> o <u>S</u> indrónica: Dificultad para oír o <i>hipoacusia</i> , de grado variable inclusive la no-audición o <i>anacusia</i> , debida a problemas neurológicos usualmente generados en el oído medio (cóclea) que no forma parte de cuadro clínico sindromático alguno, por lo que el fenotipo de quien la padece, es común o 'normal'.
TRANSICION	Cambio o mutación en un solo punto (<i>puntual</i>) en la secuencia de bases nitrogenadas a la formación de los ácidos nucleicos (usualmente del ácido desoxi-ribo-nucleico o ADN), sustituyendo una base púrica por otra de su mismo tipo, es decir púrica (como Adenina y Guanina) o pirimídica por otra pirimídica (como Citosina y Timina): A→G o G→A, C→T o T→C. Su <i>antónimo</i> es la <i>Transversión</i> .
TRANSVERSION	Cambio o mutación en un solo punto (<i>puntual</i>) en la secuencia de bases nitrogenadas a la formación de los ácidos nucleicos (usualmente del ácido desoxi-ribo-nucleico o ADN), sustituyendo una base púrica por otra que no es de su mismo tipo, es decir púrica (como Adenina y Guanina) por pirimídica (como Citosina y Timina), o viceversa: A→C o T, G→C o T, C→A o G, T→A o G. Su <i>antónimo</i> es la <i>Transición</i> .
VOUS o VUS	Variantes genómicas usualmente raras (poco frecuentes) sin un significado clínico (re)conocido [De sus siglas en idioma inglés: <i>Variants Of Unknown Significance or Sense</i>]. Pueden ser denominadas también como "VUS", de igual definición. Suele tratarse de polimorfismo asociables (o no) a patología(s), inicialmente como "genes candidato" pero sin demostración de asociación o nexo real y biológico - clínico.

ANEXO 10.2. FISIOLÓGIA DE LA AUDICIÓN

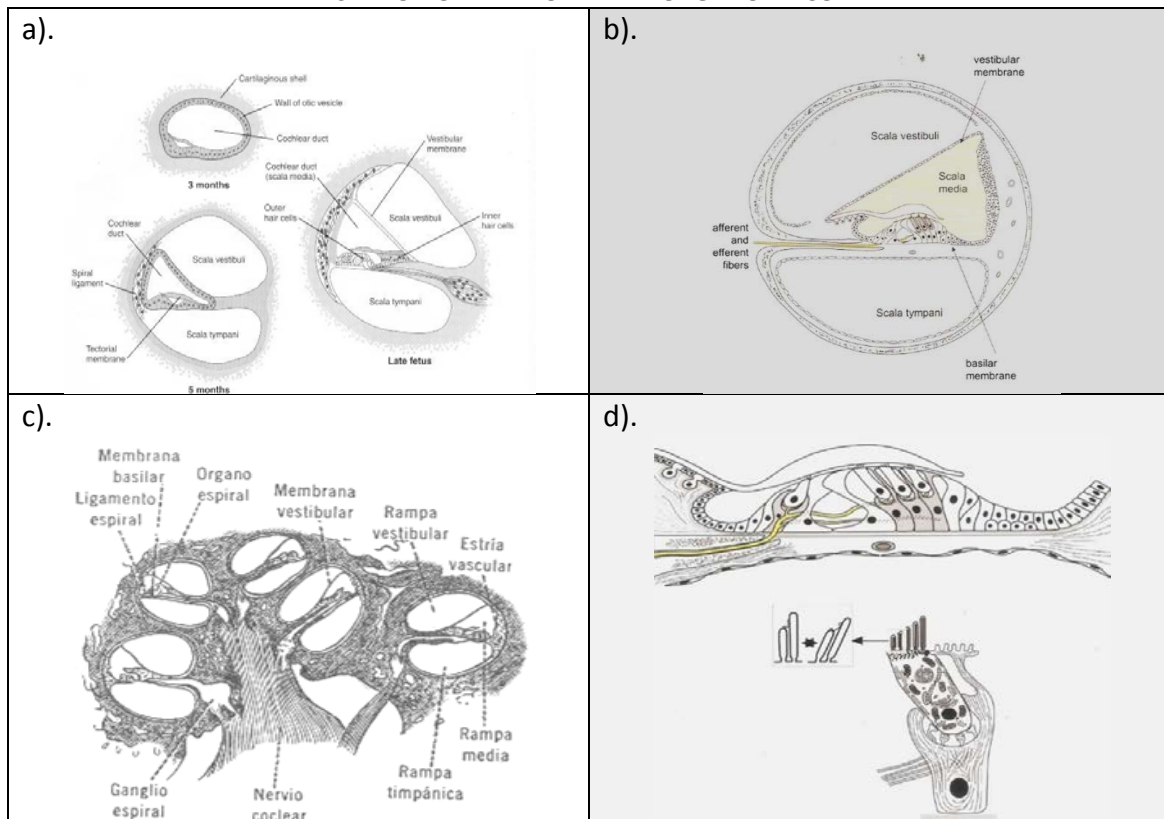
La audición, como la mayoría de los sentidos somáticos, es un sentido mecano-receptivo: el oído responde a la vibración mecánica de las ondas sonoras en el aire. Las dimensiones del OÍDO EXTERNO (conducto auditivo externo) le hacen actuar como una columna de aire resonante con una frecuencia natural de resonancia de $\approx 3,000$ ciclos/segundo [La *frecuencia de resonancia* es la inercia que todo sistema vibrante con componente elástico tiene], ligero y poco potente, pero al conjuntarse en el oído medio con el sistema de los huesecillos (con frecuencia natural de 700 a 1,400 ciclos/segundo, da *amortiguamiento* de las vibraciones (Ref. No. 81).

En el OÍDO MEDIO: al centro de la *membrana timpánica* que tiene forma cónica con vértice superior, se ancla el mango del *martillo* y en el otro extremo está unido el *yunque* (ambos huesecillos se mueven al unísono) multiplicando la fuerza esta "palanca", 1.3 veces de lo que reciben. El otro extremo del *yunque* se articula con el tallo del *estribo* y la base de éste se apoya en la *ventana oval*, sita por arriba de la *ventana redonda*: ambas son 'entrada' y 'salida' del 'asa' en cuyo vértice interior se encuentra el *helicotrema* o fin de la *membrana basilar* que divide a las rampas o *escalas vestibular* (con el líquido llamado perilinfa) y *media* (con endolinfa) de la *timpánica* (también con perilinfa). La voluminosa cabeza del *martillo* equilibra casi exactamente con el extremo de la 'palanca' antedicha, de modo que los cambios de posición del cuerpo no aumentan ni disminuyen la "tensa tensión" timpánica: si yunque-estribo giran hacia atrás, el mango del martillo gira hacia adentro y desplaza hacia adentro y afuera de la base en la ventana oval, fuerza que se desplaza por la perilinfa y 'bota' hacia afuera la membrana de la ventana redonda. Las ondas sonoras de $\approx 1,200$ ciclos/segundo se transmiten mejor por este sistema de huesecillos. Así, combinando los efectos de resonancia de los oídos medio y externo, la transmisión de sonido del aire a la cóclea o caracol, está en los límites de 600 a 6,000 ciclos/seg. y disminuye drásticamente por arriba o por debajo de esos valores. La superficie de la membrana timpánica tiene $\approx 55\text{mm}^2$ y la del estribo $\approx 3.2\text{mm}^2$ lo que aunado al efecto de la "palanca" martillo-yunque da una presión 22 veces más fuerte ($55/3.2 \times 1.3 = 22$) sobre el líquido linfático de la cóclea o caracol mencionado arriba el cual, por ser líquido, tiene mayor inercia que el aire. Así, el oído medio da un *emparejamiento de la impedancia*. Si el sonido es muy intenso, luego de 10 milésimas de segundo aparece el *reflejo de atenuación* que tensa a los músculos del estribo y tensor del tímpano que disminuye la transmisión de frecuencias bajas ($<1,000$ ciclos/seg.) a la cóclea y que disminuye la intensidad del sonido hasta 30 o 40 decibelios, la diferencia que hay entre un susurro y el sonido emitido por un locutor de radio. Los sonidos dañinos son los de baja frecuencia, y cuando una persona habla, manda señales colaterales a sus músculos citados para disminuir su sensibilidad auditiva de modo que sus propias palabras no estimulan en exceso los mecanismos de la audición (Ref. No. 81).

El OÍDO INTERNO está formado básicamente por el caracol o cóclea, sistema de tubos arrollados y de diferente calibre, uno al lado de otro, denominados *rampas o escalas vestibular, media y timpánica*. Las primeras dos están separadas por la *membrana vestibular* y la segunda de la tercera por la *membrana basilar*. En la superficie de ésta, se encuentra el **ORGANO DE CORTI** (en honor al anatomista italiano Alfonso Corti 1822-1876), con células muy especializadas mecánicamente sensibles (*células pilosas*): son los órganos terminales receptivos que generan los impulsos nerviosos hacia la corteza cerebral en respuesta a las vibraciones sonoras (atrás, Figura No. 10.2.1. "b", "c" y "d"), y comunicadas entre sí por *conexiones* para el paso del calcio permitiendo con ello la audición.

Figura No. 10.2.1.

DESARROLLO Y ANATOMÍA DEL ORGANÓ DE CORTI



TOMADAS DE: Carlson Bruce M, Fig. 13.22, p. 310 (Ref. No. 21), recuadro "a"; DE: Katrin Amunts, Patricia Morosan, Heidegard Hilbig y Karl Zilles, Fig. 36.2 y 36.3, p. 1272 (Ref. No. 5), recuadros "b" y "d"; y DE: Guyton Arthur C, Fig. 51-2, p.636 (a su vez, de Goss CM: 'Gray's Anatomy of the Human Body' Lea & Febiger), recuadro "c" (Ref. No. 81).

EL ORGANNO DE CORTI: Tiene dos tipos de células ciliadas, las *internas* ($n \approx 3,500$ de 12μ de diámetro c/u , en una sola hilera) y las *externas* ($n \approx 20,000$ de 8μ c/u , en tres o cuatro hileras) cuyas bases están unidas a terminaciones nerviosas del *nervio coclear* y de éste van al *ganglio espiral de Corti* en el modiollo de la cóclea o caracol; por axones de este ganglio, al sistema nervioso central. Estas células ciliadas (fijadas a la *lámina reticular* rígida, continuada con los *pilares de Corti* y éstos a su vez apoyados en la base de cada fibra de la membrana basilar) tienen en el otro extremo de su base, cilios que rozan o se embeben en la *membrana tectoria* (sita por arriba de la rampa o *escala media*) por lo que con sus movimientos se excitan las fibras del nervio coclear cuando la membrana basilar vibra y se crea por ello un potencial eléctrico *receptor* o *generador* con el paso de Ca^{2+} a través de los conexiones: la inclinación de los cilios excita a las células y éstas a fibras nerviosas que rodean sus bases (Fig. No. 10.2.1. "d"). Si las fibras de la membrana basilar se desplazan hacia la rampa vestibular, el potencial de las células ciliadas disminuye (se despolarizan) y esto crea un potencial de acción en las fibras nerviosas, mas cuando la membrana basilar se desplaza en dirección opuesta, la célula ciliada se hiperpolariza y el potencial de acción desaparece (Ref. No. 81).

La *rampa o escala media*, donde se anclan las células ciliadas, se encuentra llena de la *endolinfa*, líquido producido por las *estrías vasculares* en la pared externa de la rampa; contiene una elevada concentración de potasio y muy baja en sodio (al revés de la *perilinf*a, semejante al líquido cefalorraquídeo y presente en las rampas vestibular y timpánica adyacentes a la rampa media). Entre la *endolinfa* y la *perilinf*a hay un potencial eléctrico de ≈ 80 milivolts con positividad en la parte interna de la rampa media y negatividad en la externa (*potencial endococlear*) generado por la secreción continua de iones K^+ por las estrías vasculares antes mencionadas; su importancia depende de que los extremos de las células ciliadas se proyecten a través de la lámina reticular en la endolinfa de la rampa media, mientras la *perilinf*a baña la parte baja de las células ciliadas. Estas tienen un potencial interno de -70 milivolts con relación a la *perilinf*a: en la parte superior de las células ciliadas hay un potencial de membrana entre endolinfa y otros líquidos intracelulares de 150 milivolts ($70 + 80$); se considera que este alto potencial eléctrico a nivel del borde del cilio de las células, las sensibiliza mucho aumentando su capacidad de responder a ligeros movimientos de los cilios. Así, los sonidos de tono bajo (baja frecuencia), producen un efecto máximo sobre la membrana basilar cerca del vértice de la cóclea y los de tono alto (alta frecuencia) cerca de la base coclear. Si hay registro de señales de las vías auditivas en el tallo cerebral y de los campos auditivos en la corteza, ciertas neuronas son activadas por tonos específicos (reconocer distintos tonos es identificación del punto de la membrana basilar donde la vibración es máxima (ver Gráfica No. 10.2.1., 10.2.2., y 10.2.3.)

La *membrana basilar* se forma de $\geq 20,000$ *fibras basilares* proyectadas desde el centro óseo del caracol o *modiollo* hacia la pared externa (por estar en una cavidad ósea del hueso temporal, las vibraciones de todo el cráneo hacen vibrar a *perilinf*a en la cóclea y por tanto se perciben y transmiten sonidos: es la vía ósea que se valora al estudio audiométrico). Las *fibras basilares* son las células pilosas, elásticas aunque rígidas como pelos cuyos cabos distales están libres y semejan las lengüetas de una armónica; sus longitudes van de menos a más en dirección al *helicotrema* (0.5 a 5 mm) por lo que las cortas vibran a frecuencias altas y las largas a bajas; además de la longitud, también tienen carga eléctrica distinta (estos dos factores son la *elasticidad de volumen* de las fibras): cerca del helicotrema su volumen es $100x$ del que está cercano al estribo y corresponde a la diferencia de frecuencia resonante entre los extremos del caracol o cóclea, aproximadamente 7 octavas musicales (Ref. No. 81).

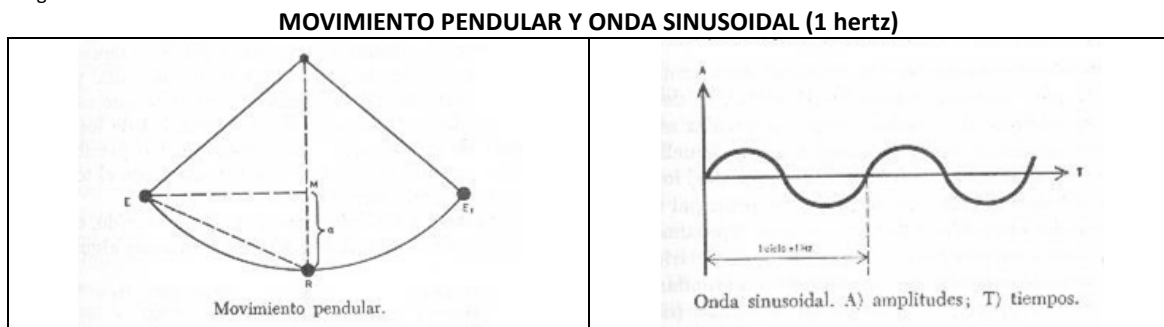
El *asa* y todo lo en ella contenido, referida en los primeros renglones del oído medio (texto arriba), es del oído interno y es lo que lo hace funcionar con las ondas sonoras: los movimientos del *estribo* impulsa a la *perilinf*a desde la rampa *vestibular* al helicotrema y luego a la rampa *timpánica*. Si el movimiento es rápido (frecuencias altas), la onda generada es alta y corta, mas si es lento (frecuencias bajas), es prolongado y recorre todo lo largo de la rampa *media* sin aparente regreso al punto de reposo (Gráfica No. 10.2.3. "a" y "b"): la vibración la recibe (y transforma) la membrana basilar o mejor aún, el *órgano de Corti*, situado en su base como se anotó (Ref. No. 81).

La *sonoridad* es captada por 3 maneras: a). Si el sonido aumenta de intensidad, también la amplitud de vibración de membrana basilar y cilios (las células ciliadas excitan las terminaciones nerviosas con mayor intensidad); b). Si la amplitud de la vibración aumenta, aumenta el número de células ciliadas en los bordes de la porción vibrante de la membrana basilar estimulada y hay *sumatoria espacial* de impulsos (transmisión a través de más fibras nerviosas); y c). Si la vibración de la membrana basilar es de muy gran intensidad, otras células ciliadas no estimuladas hasta entonces, "advierten" al sistema nervioso que el sonido es muy intenso (Ref. No. 81). En la fisiología interviene por supuesto la física. Con fines de mayor comprensión, inserto aquí algunos aspectos de Física en lo referente al sonido, tono, frecuencias, etc. ya que en música la vibración y la onda sonora viajera son relevantes:

La VIBRACION u OSCILACION es un movimiento como el de un péndulo, el cual pasa del punto de excitación "E", al punto más alto de su trayectoria, al opuesto "E₁", para volver de nuevo al primero, recorriendo la trayectoria en sentido inverso; la distancia sobre la vertical, entre el punto más alto y el de reposo "R", recibe el nombre de *AMPLITUD* (*a*) (Ref. No. 82). La intensidad del tono se determina por la magnitud de la amplitud, como por la masa del cuerpo oscilante.

Si el movimiento de un péndulo o de un cuerpo oscilante cualquiera, se dibujase en un papel rectangular que avance por debajo de aquél (considerando que el movimiento consume tiempo), la curva dibujada será una onda sinusoidal: las distancias medidas sobre el eje vertical (*amplitudes*), y las medidas sobre el eje horizontal (*tiempos*) (Ref. No. 82) (Figura No. 10.2.2.)

Figura No. 10.2.2.



TOMADAS DE: Unger Hermann, 'Naturaleza y mundo del sonido' (Ref. No. 82, p.3).

La onda de vibración acústica puede tomar formas diversas: si es irregular, representa un *ruido*; si es regular y sencilla, es un *tono*; si es regular pero de estructura compleja, representa una mezcla de tonos, es decir, un *sonido*. Para producir un TONO, se necesita un cuerpo elástico sometido a tensión el cual, en su tendencia a convertir este estado de tensión en otro de reposo, da lugar a vibraciones. El tiempo que necesita el cuerpo para ejecutar una oscilación completa, se llama *período*, y el número de oscilaciones o vibraciones que da en un segundo, se llama *FRECUENCIA*. Esta frecuencia, se mide en *hercios*, *hertzios* o *hertz* (Hz), que son unidades de frecuencia del Sistema Internacional de Unidades y son la frecuencia de un fenómeno periódico, cuyo período es de un segundo. Si no se expresa esta medida en hertzios (Hz), puede hacerse también en ciclos (c) por segundo; así, por ejemplo, un sonido de 435 Hz da 435 vibraciones o 435 ciclos por segundo. Así pues, la FRECUENCIA del sonido se expresa en hertz o ciclos por segundo; cuanto más alta es la frecuencia, más agudo es el tono del sonido; p.e. un chorro de agua emite un sonido de 250 Hz y el timbre agudo de un teléfono, 8,000 Hz.

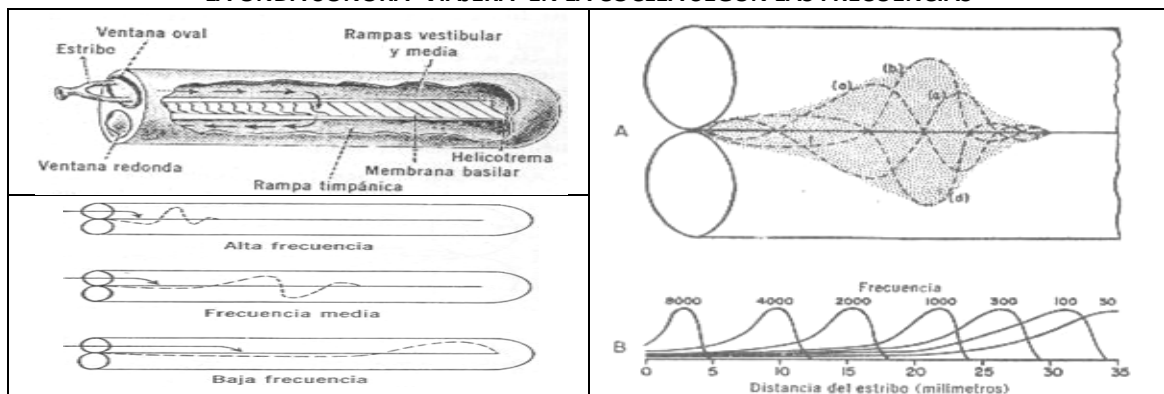
Los límites del CAMPO AUDITIVO están marcados por las alturas tonales de 125 y 8,000 Hz; la escala va de 125Hz a 12,000Hz; la BANDA DINÁMICA está dada por los umbrales mínimo y máximo que son 0 y 120 db; escala de -10db a +120db y se grafica también por trazos en el audiograma (Refs. Nos. 81 y 10).

En el oído interno, la onda sonora *viajera* va desde la ventana oval siguiendo la membrana basilar (que percibe el *Organo de Corti*) hasta el helicotrema y vuelta de regreso hasta la ventana redonda, inicialmente 'hacia abajo', luego arriba y así hasta que recobra la horizontalidad en esa vibración y es tan rápido, que la energía de la onda desaparece por completo al primer milímetro en las frecuencias altas (es la latencia o recuperación pronta).

El ciclo vibratorio completo distingue (sin acúmulo) cada vibración sonora [Gráfica No. 10.2.3. A (d), (a), (b) y (c)]. La amplitud de la vibración a distintas frecuencias afecta al extremo basal de la membrana basilar [Figura 10.2.3. B]. El principal mecanismo para discriminar frecuencias sonoras, es el tipo de estimulación de las fibras nerviosas por la membrana basilar (órgano de Corti) (Ref. No. 81).

Figura No. 10.2.3.

LA ONDA SONORA 'VIAJERA' EN LA COCLEA SEGÚN LAS FRECUENCIAS



TOMADA DE: Arthur C. Guyton Figs. 51-3, 51-4 y 51-5 pp. 636, 637 y 638 (Ref. No. 81). "A": Amplitud de vibraciones de la membrana basilar para un sonido de frecuencia media; "B": Amplitud de los sonidos de las frecuencias entre 50 y 8000/seg., con los puntos de amplitud máxima (puntos de resonancia) en la membrana basilar para las distintas frecuencias.

Se *interpretan* los cambios de INTENSIDAD de los estímulos sensoriales en proporción de una función exponencial de la intensidad verdadera. Para el sonido, las sensaciones cambian aproximadamente en proporción a la raíz *cúbica* de la intensidad real del sonido, desde el susurro más bajo hasta el ruido más intenso posible que es, aproximadamente, un billón de veces *más* de la energía sonora pero el oído interpreta este cambio como si fuera del 1 al 10,000 (escala *muy* comprimida) por lo que se interpretan diferencias en intensidad de sonido muy grandes. Una intensidad de sonido de 0db no significa que haya silencio o no sonido, sino que éste es muy débil; el nivel de voz en una conversación está cercano a los 65db y 120db equivale a una intensidad tan elevada como el sonido que emite un avión al despegar a una distancia de 25 mts. Las intensidades de sonido pueden expresarse según el logaritmo de su intensidad real: un aumento de 10 veces (10x) en intensidad, se llama '*bel*' (unidad de intensidad de sensación fisiológica ante un estímulo) y una décima de éste, '*decibel*' o '*db*' y representa un aumento real de intensidad de 1.26; los *decibeles* se hallan en relación con la ley de Weber-Fechner según la cual la intensidad de una sensación fisiológica es proporcional al logaritmo del estímulo: $1db = 1/10 \log A'/A = 1/10 bel$ donde A' es la magnitud final y A la inicial respecto a la cual se hace la comparación —cuando el valor del logaritmo es positivo hay *amplificación*, y *atenuación* si es negativo— (Gran Enciclopedia de la Ciencia y la Técnica, Tomos 7, p.1218 y 4, p.711 Ed. Océano, 1994).

En la amplitud usual de sonidos para comunicación, el oído puede descubrir cambios de 1db. La intensidad del sonido se mide por la cantidad de energía que el sonido disipa cuando es absorbido en una superficie: un microvatio/cm² (o energía sonora por superficie) es la *unidad* que corresponde a 0db (porque el logaritmo de la unidad es cero); así, si la intensidad de un sonido es de 10db, la intensidad real será de 10microvatios/cm²; +30db = 1,000microvatios/cm²; -30db = 1/1,000microvatios/cm².

Un SONIDO, consta de un *tono fundamental* y de una *serie de armónicos* cuyas frecuencias son múltiplos enteros de la que caracteriza al tono fundamental, por tanto, el número y la intensidad de los armónicos influyen sobre la forma de la vibración: casi nunca pueden percibirse por el oído como tonos aislados independientes, sino que se funden con el tono fundamental y se perciben como "colorido sonoro". Mientras que en el colorido sonoro instrumental los armónicos están en una relación determinada respecto al tono fundamental (suben o bajan al hacerlo éste), en el colorido de la voz humana las vocales se caracterizan porque en ellas siempre destacan con intensidad máxima aquellos armónicos que caen dentro de determinadas zonas de frecuencia (*formantes*), independientemente de la altura del tono fundamental. Así, la formante principal de la vocal 'u' está en la zona comprendida entre 370 y 400 Hz (que equivale aproximadamente al tono de *sol*) y por encima de esta nota (*sol*) ya no se puede cantar una "u" con claridad, etc. Si una onda sonora llega a un espacio que contenga aire (*resonador*) cuya frecuencia propia sea igual o muy semejante, el cuerpo entrará en *resonancia*, comenzará a vibrar, reforzando así al tono recibido. Las frecuencias altas requieren una caja de resonancia pequeña y las bajas, grande (diferencia entre el violín y el contrabajo), para lograr una buena resonancia (Ref. No. 82).

Cuanto más altos son los armónicos que contiene un sonido, tanto más agudos nos parecen (como se mencionó antes: cuanto mayor sea la frecuencia, más alto será el tono percibido, mayor altura del tono) (Ref. No. 82). La gama de frecuencias que pueden alcanzar algunos instrumentos musicales es:

Trompa: hasta 1,500 Hz	Trompeta: hasta 9,000 Hz
Flauta : hasta 4,000 Hz	Triángulo : hasta 16,000 Hz
Violín : hasta 8,000 Hz	Piano : como ilustra Gráfica No. 2.7.

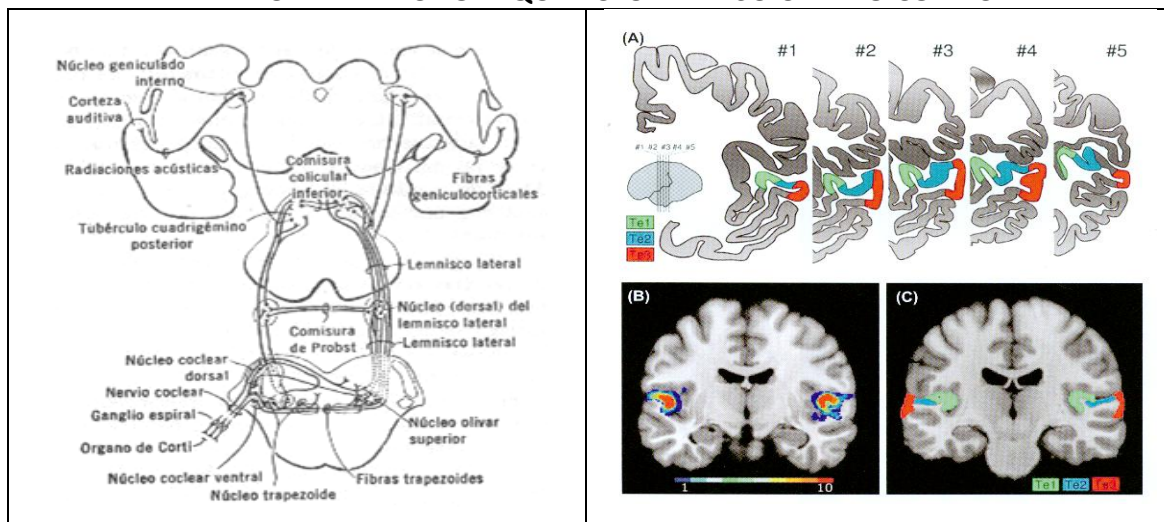
Del órgano de Corti las señales auditivas van al ganglio espiral, luego al nervio coclear y a otras vías hasta llegar a corteza cerebral. Cuando hay daño más allá del órgano de Corti, la sordera es CENTRAL.

Los impulsos de cada oído son transmitidos a ambos lados del tallo cerebral con solamente una preponderancia ligera de la transmisión en la vía contralateral. Hay tres entrecruzamiento entre las dos vías: a). en el cuerpo trapezoidal; b). en la comisura de Probst; y c). en la comisura que une los dos tubérculos cuadrigéminos inferiores. Muchas fibras colaterales pasan directamente al sistema activador reticular del tallo cerebral y en forma difusa, hacia arriba a la corteza y hacia abajo a la médula. La transmisión desde la cóclea hasta la corteza incluye de 4 a 6 neuronas las que pueden hacer (o no), sinapsis en los núcleos olivares superiores en los núcleos del lemnisco lateral y en los cuerpos geniculados inferiores. Por eso algunos impulsos llegan a la corteza antes que otros aunque se hayan originado simultáneamente. Otras vías del sistema auditivo al cerebelo, son: a). directamente desde los núcleos cocleares; b). desde los tubérculos cuadrigéminos inferiores; c). desde la substancia reticular del tallo cerebral; y d). desde las zonas auditivas cerebrales. Todas activan al *vermis cerebeloso* al instante, ante ruidos bruscos (reacción de alerta). Las fibras nerviosas únicas, que entran a los núcleos cocleares desde el VIII Par Craneal (Auditivo), pueden descargar con frecuencias hasta de 1,000/ segundo dependiendo principalmente de la intensidad del sonido. A frecuencias bajas de sonido los impulsos nerviosos suelen ser sincrónicos con las ondas sonoras, pero en las vías del tallo cerebral la descarga ya no es sincrónica la frecuencia del sonido y generalmente distintas a las del VIII Par Craneal. En el humano (a diferencia de los animales inferiores), la destrucción bilateral de los centros auditivos corticales produce sordera casi total (Ref. No. 81).

Una característica importante de la transmisión auditiva a través de los núcleos de relevo es la *orientación espacial* de las vías para sonidos de diferentes frecuencias. Se puede distinguir la dirección de procedencia de un sonido por dos mecanismos: a). la diferencia de tiempo en la entrada del sonido en uno y otro oído (frecuencias <3,000 ciclos/ segundo), y b). la diferencia de intensidad de los sonidos en ambos oídos (para frecuencias altas, pues la cabeza actúa como barrera contra los sonidos de esta gama). El *retraso* permite una discriminación más exacta: si se ve el punto de procedencia del sonido, éste alcanza a los dos oídos simultáneamente y si uno de ellos está más cerca de la fuente de procedencia, la cabeza voltará a ese lado. La corteza auditiva primaria se halla en el plano supratemporal de la circunvolución temporal superior donde ocupa la mayor parte del primer *girus* temporal transverso o de Heschl y se extiende sobre el borde lateral del lóbulo temporal, gran parte de la corteza insular y porción más lateral el opérculo parietal. Se reconocen dos áreas: de latencia *breve* o corteza auditiva primaria (excitable directamente por proyecciones desde el cuerpo geniculado) y de latencia *larga* o corteza auditiva secundaria (excitable secundariamente por impulsos procedentes del área de latencia breve y por proyecciones directamente desde el cuerpo geniculado interno) (Refs. Nos. 5 y 81) (Figura No. 10.2.4.)

Figura No. 10.2.4.

LA VIA AUDITIVA Y CITOARQUITECTURA DE SU CENTRO CORTICAL



TOMADA DE: Arthur C. Guyton Figs. 51-9 p. 641 (Ref. No. 81) recuadro izquierdo al lector, a su vez modificado de Crosby, Humphrey y Lauer: Correlative Anatomy of the Nervous System. The Macmillan Co y DE: Katrin Amunts, Patricia Morosan, Heidegard Hilbig y Karl Zilles, Fig. 36.13, p. 1286 (Ref. No. 5): recuadros derechos al lector donde (A): Posición y extensión de áreas Te1, Te2 y Te3 en cinco secciones coronales (#1 a 5) en un solo hemisferio, con la imagen del mapa de probabilidad por definición citoarquitectónica del área auditiva primaria Te1 (sección coronal) por superposición de imágenes de n=10 cerebros; la escala de color aumenta la probabilidad y va del azul oscuro (no superpuesto), al rojo (100%). (B): Mapa de máxima probabilidad de Te1 a Te3 (cada voxel se asignó al área cortical más semejante) y donde los códigos de color para máxima probabilidad, van de Te1 (verde), a Te2 (azul) y a Te3 (rojo).

ANEXO 10.3. LA AUDICION y LOS DESARROLLOS FISICO, COGNOSCITIVO, del LENGUAJE y PSICOSOCIAL

El oído es el primero y el último de los sentidos en la vida humana. Al nacer, se tiene una extensa área en el hemisferio cerebral izquierdo que controla el lenguaje, que permite escuchar y responder a él (Brooks y Obrzut, 1981). Las estructuras anatómicas de la audición se encuentran bien establecidas en el neonato (Morse y Cowan, 1982) aunque durante las primeras semanas hay exceso de fluido y tejidos en el oído medio y se considera que mientras se absorben, la audición está algo opacada (semejantemente a cuando se tiene un resfriado). No se desarrollan aún por completo las estructuras cerebrales para transmitir e interpretar la información acústica y seguirán creciendo hasta alrededor de los 2 años de vida (Aslin, 1987; Morse y Cowan, 1982; Shatz, 1992). A pesar de estas limitaciones, los neonatos responden a diversos sonidos, especialmente y desde el primer año, a los del habla (Eimas, 1975) por los que sienten predilección: mejor un canto que una interpretación musical (Glen, Cunningham y Joyce, 1981). Son capaces de localizar los sonidos y desde los primeros días girarán la cabeza hacia cualquier ruido o voz (normal que esto lo pierdan al 2º mes pero lo recuperan al 3º; Muir y Field, 1979) (en Ref. No. 31, p. 171).

Los neonatos muestran cambios en la respiración y el ritmo cardiaco ante sonidos moderados (p.e. 60 decibeles, los de una conversación telefónica normal); a los tres meses responden a sonidos más suaves (43 decibeles) (Hoversten y Moncur, 1969) (ver percepción del sonido en las distintas porciones de la cóclea, más arriba) y, por alteraciones del pulso, se sabe que detectan cambios mayores en el volumen, la altura y la duración del sonido; se sobresaltan con los ruidos fuertes y suelen voltear hacia una voz). Hacia el 2º o 3º mes son sensibles al habla y pueden distinguir sonidos parecidos como 'b' y 'p' o 'd' y 't' (Eimas, 1974) (en Ref. No. 31).

En general, los sonidos rítmicos o de baja frecuencia los tranquilizan (sonidos suaves como los de las canciones de cuna) y los fuertes, repentinos y de alta frecuencia los acongojan (como los chirridos y silbatos). Por el movimiento de la cabeza también revelan que pueden localizar fuentes sonoras, antes de los seis meses de edad. Tienen preferencia desde muy pronto por la voz humana: a los 4 meses sonríen más en respuesta a la voz de su madre que a la de otra mujer y a los 6 se afligen si la escuchan pero no pueden verla (no basta que la madre le hable desde otra habitación para que se calme, necesita verla para dejar de llorar); a los 10 meses si escucha una grabación de la voz de su madre, voltear a verla y si escucha otra voz femenina mira a otra persona, y los niños de esta edad vocalizan más, después de oír la voz de la madre (Meador, 1990). En el primer año de vida, mucho antes de pronunciar las primeras palabras, son capaces de aprender mucho acerca del lenguaje (Ref. No. 31).

Un aspecto significativo de la audición infantil durante el primer año es su capacidad, en apariencia innata, de distinguir entre sonidos articulados y no articulados: desde el primer mes detectan sutiles diferencias entre sonidos verbales como "ten" y "ven" (Eimas, 1975); esta sensibilidad les ayuda a aprender a hablar y esta sensibilidad y capacidad de reconocer las voces familiares fortalece los vínculos de apego a padres y responsables (Ref. No. 31). Así, para el desarrollo, la audición es algo muy valioso. Gran parte de las distintas etapas se conocen por los educadores (con quienes no existe aún la necesaria vinculación con el equipo de salud) como Piaget y su esquema sobre las seis etapas de la inteligencia sensoriomotora (aún cuando haya tenido cierta "falta de atención al desarrollo perceptual" y no haya hecho mención a habilidades perdidas y recuperadas) (Cuadro No. 10.3.1.)

La psicóloga del desarrollo Eleanor Gibson considera que el proceso de la *percepción* (reconocimiento y recuerdo, elección arreglo y organización de la información sensorial del entorno) ocurre a todas las edades y asegura que casi desde el principio los bebés examinan lo que ven y oyen en busca de posibles usos (Bower 1989, descubrió que para bebés de 3 meses el tamaño y forma de los objetos marcan diferencia en la prehensión: tienden a los objetos pequeños y solo miran los grandes).

Cuadro No. 10.3.1.

ETAPAS DE LA INTELIGENCIA SENSORIO - MOTORA (según Piaget)

ETAPA	EDAD (meses)	CARACTERISTICAS CLAVES CORRESPONDIENTES
1 ^a	0 – 1	Ejercicio de los reflejos: succionar, asir, mirar, escuchar
2 ^a	1 – 4	Adaptaciones de patrones básicos sensoriales y motores (p.e. succionar diferentes objetos)
3 ^a	4 – 8	Desarrollo de estrategias para que se alarguen las vistas interesantes
4 ^a	8 – 12	Las acciones se hacen más deliberadas; búsquedas breves de objetos ocultos
5 ^a	12 – 18	Exploración activa mediante ensayo y error (el “pequeño científico”)
6 ^a	18 – 24	Pensar antes de hacer, combinaciones mentales, comprender que las cosas siguen existiendo aun fuera de la vista, tacto o cualquier contexto perceptual

TOMADA DE: Craig Grace J, Tabla 6-1, p. 184 (Ref. No. 31).

Desde sus primeros momentos los niños exploran diversos sonidos y comienzan con emisiones vocálicas y consonantes anteriores (las que se articulan al frente de la boca) como “Ahh, bahh”; a los seis meses tienen un mayor repertorio y concatenan sonidos que alargan, recortan y modifican en altura y ritmo y parecen ejercer un control progresivo de sus vocalizaciones y las repiten a voluntad, las prolongan y detiene en una suerte de charla aparente y autoimitativa (*iteración*). En algún momento después de los seis meses, se escuchan de ellos sonidos sospechosamente parecidos a “ma-ma” o “pa-pa” sin embargo pueden ser solo repeticiones casuales sin ningún significado real, aunque los balbuceos adopten inflexiones y patrones muy semejantes a la lengua de los padres y empiezan a sonar tan parecido al habla de los adultos, que los padres se esfuerzan por escuchar pensando que quizá es una expresión coherente. Este avanzado balbuceo es lo que Arnold Gesell denominó *jerga expresiva* y parece ser el mismo para niños de todos los grupos lingüísticos (Roug, Landberg y Lundberg, 1989). En relación con el lenguaje, los bebés son *universalistas*, pueden distinguir todos los sonidos del habla humana, mientras que los adultos son *especialistas* y sólo perciben y reproducen los sonidos de su lengua materna. Las “conversaciones” entre padres e hijos son instrumentos para la producción del lenguaje hablado (Kuhl, Williams, Lacerda, Stevens y Lindblom, 1992).

La comparación entre estos balbuceos y los de los bebés sordos da gran semejanza al principio de los balbuceos, pero solo los de quienes escuchan se aproximan a los sonidos de las palabras de su lengua (Oller y Eilers, 1988). Además, el balbuceo de los sordos parece disminuir de manera significativa luego de los seis meses, que es cuando el reforzamiento comienza a facilitar la producción del lenguaje (Ref. No. 7). Esto es el fundamento del tamizaje auditivo neonatal. También, causa de la confusión (y retraso al diagnóstico de certeza), cuando los padres del infante con hipoacusia/ sordera refieren que “oía antes bien, pues nos platicaba como cualquier niño” y debe tenerse en cuenta, sagazmente, al construir el diagnóstico integral e impartir el asesoramiento genético. Un balbuceo atípico puede estar asociado a retraso en empezar a hablar (Stoel-Gammon, 1989). El balbuceo es clave en el aprendizaje del uso de los sonidos específicos del habla de los responsables del niño. Al analizar los balbuceos de bebés de 10 meses en París, Londres, Hong Kong y Argel, se descubrió que las diferencias en el modo de articular sonidos vocálicos equiparaban la pronunciación de las vocales en las respectivas lenguas maternas (francés, inglés, chino cantonés y árabe) (de Boysson-Bardies, Halle, Sagert y Durand, 1989). En todas las culturas en especial los gemelos, adquieren vocabularios amplios de *pseudopalabras*. Emplean extensiones particulares de vocalizaciones de significados específicos y gesticulaciones (Reich, 1986) (Ref. No. 31).

Al interrogatorio clínico y asesoramiento genético debe darse atención además de los *balbuceos*, al atrapado de indicios –gestos–, que ayudan al niño a realizar correctamente lo que se le pide. Los padres de niños muy pequeños dicen con frecuencia que sus hijos entienden (o entendían) muchas más palabras en casa que en el consultorio o salas de prueba que no conocen y ante extraños, y aunque pudiera ser cierto, también lo es que los padres se sirven de ademanes y claves contextuales que colaboran (o sustituyen) a la emisión/ transmisión del mensaje; los padres suelen aceptar aún señales vagas como evidencias de que sus hijos comprenden las instrucciones (por ende, oyen bien “en casa”).

Casi todos los niños emiten sus primeras palabras al final del primer año y en adelante van añadiendo palabras, al principio con lentitud y más rápido a mediados del segundo año. Conforme se aproximan a los 2 años de edad, las palabras sueltas (habla polisintética) ceden el sitio a las oraciones de dos y luego de tres términos (gramática pivotal: *sistema de formación de oraciones de dos términos que emplean los niños de dos años y que constan de verbos de acción, preposiciones o posesivos –palabras pivote– en combinación con palabras ‘x’ que en general, son sustantivos*). Las palabras infantiles tienen un referente principal y extensiones (Cuadro No. 10.3.2.)

Cuadro No. 10.3.2.

LA SOBRE – EXTENSION DE LAS PALABRAS

PALABRA INFANTIL	PRIMER REFERENTE	POSIBLES EXTENSIONES COMUNES	PROPIEDAD
Pájaro	Gorriones	Vacas, perros, gatos, cualquier semoviente	MOVIMIENTO
Una	Luna	Pasteles, marcas circulares en las ventanas, formas circulares en libros, estampados en las portadas, sellos, la letra 'O', etc.	FORMA
Mosca	Mosca	Motas de basura, polvo, todos los insectos pequeños, los dedos de sus pies, migas, ranitas	TAMAÑO
Quiqui	Canto del gallo	Melodías en violín, piano, acordeón, fonógrafo, toda la música, carousel	SONIDO
Guau-guau	Perros	Todos los animales, perros de juguete, zapatillas suaves, ilustraciones de hombres antiguos en pieles, etc.	TEXTURA

TOMADO DE: Grace J. Craig, Tabla 6-3, p. 202 (Ref. No.31) a su vez, tomado de De Villiers y De Villiers, 1979.

Hay grandes variaciones individuales en la tasa a la que el aprendizaje verbal progresa, y aquellos que parecen hacerlo despacio no tienen por necesidad un retraso en el desarrollo sino que pueden estar más atentos a, por ejemplo, caminar. Sin que importe el ritmo de aprendizaje, el progreso del lenguaje sigue un patrón regular y predecible en cualquier contexto lingüístico (Slobin, 1972). Los niños de 1 y 2 años omiten las palabras menos significativas y dejan las que poseen el mayor sentido (habla telegráfica) Desde los 4 meses de edad, el bebé responde a sonidos, incluso de 43 decibeles y a los 8, ha integrado vista y oído (Cuadro No. 10.3.3.) (Ref. No. 31).

Cuadro No. 10.3.3.

RESUMEN DE LAS HABILIDADES INFANTILES EN RELACION A LA AUDICION

EDAD en meses	PERCEPCION	CONDUCTA MOTORA	LENGUAJE	COGNICION
4 Mirar activamente	Sigue con la vista objetos; percibe colores, discrimina entre formas y enfoca casi tan bien como los adultos; responde a sonidos de incluso 43db; voltea hacia los sonidos (timbres, voces)	Levanta la cabeza y el pecho; aferra objetos; rueda del vientre a la espalda	Balbuceos, arrullos; imita sus propios sonidos	Recuerda objetos, sonidos ; descubre y examina sus manos y dedos; comienza a practicar juegos de interacción (remeda a quien lo cuida o a sus propios sonidos)
8 En movimiento	Responde a sonidos de 34db; ha integrado vista y oído; ha dominado la prensión dirigida por la vista	Se sienta sin apoyo; se para con ayuda; se arrastra y desliza, anda como "oso" o se escabulle; se pasa objetos de una mano a otra	Imita algunos sonidos articulados repetidos (<i>mamá, papá</i>); balbucea sonidos más complejos	Discrimina entre rostros familiares y desconocidos; exhibe ansiedad ante extraños; busca objetos escondidos; practica juegos sociales más adelantados; imita algunos gestos y acciones de los adultos
12 Primeras palabras, primeros pasos		Camina con ayuda; domina el atezar; comienza a alimentarse solo	Entiende y usa unas cuantas palabras, incluyendo "no"	Busca objetos escondidos en su lugar habitual pero no donde los vió al último; está consciente de la separación entre u yo y quien lo cuida y ejerce elecciones; comienza a simular representando de manera simbólica actividades familiares (comer, beber, dormir)
18 Juego de simulación		Camina sin ayuda; logra alimentarse con mayor destreza; apila dos o más bloques; hace garabatos	Combina dos palabras para formar una oración; nombra partes del cuerpo, imágenes familiares	Entiende el concepto de la permanencia de los objetos; trata de utilizar los objetos en la forma apropiada; incluye a una segunda persona en el juego de simulación que incluye juegos de imitación ("leer")
24 Fin de la infancia		Camina, corre, trepa escaleras; pedalea en triciclo; arroja por lo alto	Sigue instrucciones verbales simples; combina tres o más palabras	Emplea objetos para representar a otros (una escoba es un caballo, un saco es un sombrero, etc.)

TOMADO DE: Grace J. Craig, Tabla 6-4, p. 205 (Ref. No. 31)

Si el código lingüístico verbal no se ha consolidado, no se puede aprender a leer y escribir: primero madura el lenguaje hablado (desde el temprano balbuceo hasta las estructuras básicas de la fonética y la sintaxis, hacia los cuatro y medio a cinco años de edad; con el código oral ya consolidado, se inicia la pre-primaria y en los primeros años de la primaria se adquiere el código escrito. Así, la lectura y la escritura se aprenden más por la audición, que por la vista: un niño ciego aprende a leer con el método Braille y la información que adquiere por el tacto se procesa en las áreas cerebrales por la oralización y mantiene intacta su capacidad para debatir ideas porque oye, habla, lee y escribe; un niño sordo no aprende a hablar y sin el código verbal tampoco aprende a leer y escribir aunque su vista sea normal (por cada año de edad que se cumple, los niños normales avanzan también un años en su maduración; en los sordos sólo alcanzan una madurez correspondiente al tercer grado de primaria). El potencial de desarrollo lingüístico está íntimamente relacionado con la plasticidad cerebral, por lo que el retraso en la intervención determina que después del periodo crítico (antes de los 18 meses de edad en forma óptima y hasta los 48 aún con alguna posibilidad de éxito), la privación sensorial y la disminución de la plasticidad cerebral (normal), harán imposible la rehabilitación (Ref. No. 10).

ANEXO 10.4. FUENTES INFORMATIVAS (REFERENTES)	238
10.4.1. DATOS CENSALES SOBRE DISCAPACIDAD AUDITIVA	239
10.4.2. LISTADO ALFABETICO DE APELLIDOS, ORIGENES Y PROCEDENCIAS	240
10.4.3. CO-MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS <i>PROPOSITI</i>	247
10.4.4. INMUNO-RESPUESTA A AGENTES DEL GRUPO <i>TORCH</i>	250
10.4.5. MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE <i>CASOS</i>	253
10.4.6. MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE <i>CONTROLES</i>	258
10.4.7. ESTADO HOMOCIGOTICO Y 'PERFECTA' AUDICION	260

10.4.1. DATOS CENSALES SOBRE DISCAPACIDAD AUDITIVA

Cuadro sinóptico de datos del XIII Censo general de Población y Vivienda 2010 referentes a las discapacidades auditiva y del lenguaje con sus respectivas proporciones y ubicaciones geográficas (entidades federativas).

PROPORCIONES DE PERSONAS CENSADAS CON PROBLEMAS PARA ESCUCHAR

Entidad Fed.	POB. TOTAL	Prop.	DISCAP.	ESCUCHAR	Prop.	Prop. E.Nal.	Prop. E Reg.	n/N	Hablar Prop.	H:E
La República	112,336,538	1.00000	4,527,784	498,640	0.11013	1.0000	1.0000	272/347	0.08868	0.81
Durango	1,632,934	0.01450	84,808	8,575	0.10111	0.01720	0.1689	4/15	0.07781	0.77
Michoacán	4,351,037	0.03870	212,874	24,592	0.11550	0.04932	0.3464	10/0	0.08490	0.74
Chihuahua	3,406,465	0.03030	138,424	13,867	0.10018	0.02780	0.2731	9/2	0.07901	0.79
Zacatecas	1,490,668	0.01330	79,585	8,787	0.11040	0.01760	0.1470	4/4	0.07440	0.67
Nayarit	1,084,979	0.00970	48,550	4,714	0.09710	0.00950	0.0664	2/5	0.09140	0.94
Distrito Fed.	8,851,080	0.07880	385,385	45,429	0.11788	0.09110	1.0000	22/0	0.07193	0.61
Sonora	2,662,480	0.02370	119,866	11,522	0.09610	0.02310	0.5194	6/3	0.08790	0.91
Morelos	1,777,227	0.01580	79,994	10,780	0.13480	0.02160	0.0911	4/16	0.09630	0.71
Jalisco	7,350,682	0.06540	290,656	29,960	0.10310	0.06010	0.4220	16/13	0.08320	0.81
Colima	650,555	0.00580	30,392	3,199	0.10526	0.00640	0.0451	2/4	0.09887	0.94
Aguascalient.	1,184,996	0.01050	49,226	5,011	0.10180	0.01000	0.0838	2/37	0.08814	0.87
Hidalgo	2,665,018	0.02370	121,412	16,582	0.13660	0.03330	0.1401	6/0	0.09760	0.71
Coahuila	2,748,391	0.02450	122,185	13,425	0.10987	0.02690	0.2644	6/2	0.08090	0.74
Sinaloa	2,767,761	0.02460	102,435	8,534	0.08330	0.01710	0.1202	6/4	0.08910	1.07
S. Luis Potosí	2,585,518	0.02300	117,700	15,317	0.13010	0.03070	0.2562	6/54	0.09680	0.74
Guerrero	3,388,768	0.03020	129,869	14,851	0.11440	0.02980	0.2658	8/0	0.10130	0.89
Oaxaca	3,801,962	0.03380	198,324	27,117	0.13670	0.05440	0.4853	9/18	0.08460	0.62
Yucatán	1,955,577	0.01740	101,147	10,874	0.10750	0.02180	0.6029	4/47	0.09520	0.89
B.C. Norte	3,155,070	0.02810	108,691	8,431	0.07757	0.01690	0.3801	7/0	0.08704	1.12
Guanajuato	5,486,372	0.04880	231,320	23,489	0.10150	0.04710	0.3929	12/7	0.08230	0.81
Puebla	5,779,829	0.05150	224,090	27,584	0.12310	0.05530	0.2330	13/0	0.09590	0.78
Veracruz	7,643,194	0.06800	315,110	37,662	0.11950	0.07550	0.6586	18/13	0.09940	0.83
B.C. Sur	637,026	0.00570	23,988	2,230	0.09296	0.00450	0.1005	1/0	0.09163	0.99
Querétaro	1,827,937	0.01630	66,963	7,178	0.10720	0.01440	0.1201	4/18	0.08980	0.84
Chiapas	4,796,580	0.04270	126,512	13,906	0.10992	0.02790	0.2489	10/0	0.11336	1.03
Campeche	822,441	0.00730	37,710	3,640	0.09653	0.00730	0.2018	2/0	0.09939	1.03
Nuevo León	4,653,458	0.04140	147,898	14,912	0.10080	0.02990	0.2937	10/10	0.09250	0.92
Tlaxcala	1,169,936	0.01040	43,837	5,637	0.12860	0.01130	0.0476	1/2	0.10030	0.78
Tamaulipas	3,268,554	0.02910	130,765	12,256	0.09370	0.02460	0.2143	7/17	0.09100	0.97
México	15,175,862	0.13510	530,605	57,792	0.10890	0.11590	0.4882	34/47	0.08640	0.79
Tabasco	2,238,603	0.01990	87,235	7,266	0.08330	0.01460	0.1271	5/9	0.10130	1.22
QuintanaRoo	1,325,578	0.01180	40,228	3,521	0.08750	0.00710	0.1952	2/0	0.11290	1.29

FUENTE: XIII CENSO GENERAL DE POBLACION Y VIVIENDA, 2010 (Ref. No. 92); " n/N": A estudiar/ Estudiados por TAN en 2010. **Estados** que tienen mayor proporción de sordos, dada su proporción poblacional (Prop. Vs. Prop. E Nacional). El orden "regionalizado" está basado en análisis histórico-geográfico según el ORDEN DE FRECUENCIA DE REGISTROS DE SORDERA EN LOS ESTADOS (ver Cuadro No. 10.2.7.)

10.4.2. LISTADO ALFABETICO DE APELLIDOS, ORIGENES Y PROCEDENCIAS

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
1.	ABUSAID	Libanés	Beirut	LIBANO	MAT.-PAT. 1	C-53
2.	ACEDO	Navarro	Sahuaripa	SONORA	MAT.- MAT. 1	S-83
3.	AGUILAR	Gallego	Martínez de la Torre	VERACRUZ	PAT.-PAT.1	T-47
4.	AGUILERA ^{AA}	Castellano	Lázaro Cárdenas	MICHOACAN	PAT.- PAT. 2	S-92
5.	ALCARAZ	Castellano	Alamos	SONORA	PAT.- PAT. 2	S-s/#
6.	ALMARAZ	Extremeño	¿Durango?	DURANGO	MAT.- PAT. 1	D-24
7.	ALVARADO ^{AA}	Cántabro	¿?	¿?	PAT.-PAT.1	D-31
"	ALVARADO ^{AA}	Cántabro	¿?	¿?	MAT.-PAT. 1	C-63
8.	AMADO	Aragonés	Moris	CHIHUAHUA	MAT. - MAT. 1	S-77
9.	AMADOR	Aragonés	Creel	CHIHUAHUA	MAT.- PAT. 1	S-93
10.	AMAYA	Castellano	Sahuaripa	SONORA	MAT.- PAT. 1	S-83
11.	AMBRIZ	Asturiano (Sta. Eulalia)	Aguascalientes	AGUASCALIENTES	PAT.-PAT.1	C-57
12.	AMEZCUA	Navarro	El Salto	DURANGO	MAT.- PAT. 2	D-30
13.	ANAYA ^{AA}	Gallego	¿?	SINALOA	PAT.- MAT. 2	S-88
14.	ANGUAMEA	Yaquí	Huatabampo	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-87
15.	ANGULO ^{AA}	Castellano (Burgos)	Sinaloa	SINALOA	MAT.-PAT. 1	S-89
16.	ARAGON	Aragonés (Zaragoza)	¿?	¿?	PAT.- PAT. 2	D-25
17.	ARELLANO	Casa Real de Navarra	Badiraguato	SINALOA	PAT.- PAT. 2	S-75
18.	ARMENDARIZ	Navarro	Ciudad Lerdo	DURANGO	PAT.- MAT. 2	C-53
19.	ARMENTA	Vasco	Choix	SINALOA	PAT.-PAT.1	S-78
"	ARMENTA	Vasco	Quiriego	SONORA	PAT.- MAT. 1	S-87
20.	ARVIZU	Vasco	Sahuaripa	SONORA	MAT.- MAT. 1	S-s/#
21.	ARREDONDO	Cántabro	¿?	SINALOA	MAT. - MAT. 1	S-79
22.	ARRIAGA ^{AA}	Navarro	Saltillo	COAHUILA	MAT.-MAT.2	C-63
23.	AVALOS ^{AA}	Navarro (godos)	El Mezquital	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-32
"	AVALOS ^{AA}	Navarro	¿?	¿?	PAT.- PAT. 2	T-38
24.	AVILA ^{AA}	Castellano	Manuel Doblado	GUANAJUATO	MAT.-PAT. 1	T-44
"	AVILA ^{AA}	Castellano	Sombrerete	ZACATECAS	MAT.- PAT. 2	D-31
"	AVILA ^{AA}	Castellano	Navojoa	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-74
25.	AYALA ^{AA}	Vasco	V. Guerrero	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-27
"	AYALA ^{AA}	Vasco	S. Pedro de las Cols.	COAHUILA	MAT.-PAT. 1	C-56
"	AYALA ^{AA}	Vasco	Huatabampo	SONORA	PAT.-PAT.1	S-74
26.	BAEZ ^{AA}	Gallego	¿?	QUERETARO	PAT.- MAT. 1	T-42
27.	BAIPOLI	¿?	¿?	¿?	PAT.- MAT. 2	S-90
28.	BALDERAS	Leonés (con V)	Galeana	NUEVO LEÓN	MAT.- MAT. 2	C-62
"	BALDERAS	Leonés (con V)	Xicohténcatl	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 2	T-40
29.	BALDERRAMA	Castellano	Alamos	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-83
30.	BARRIENTOS	Leonés	Durango	DURANGO	MAT.- MAT. 1	D-34
31.	BECERRA ^{AA}	Gallego	Chihuahua	CHIHUAHUA	PAT.- MAT. 1	S-78
32.	BELTRAN	Longobardo (italiano)	¿?	SINALOA	MAT.- MAT. 2	S-79
"	BELTRAN	Longobardo (italiano)	Cajeme	SONORA	PAT.-PAT.1	S-86
33.	BERNAL	Franco-aragonés	¿?	¿?	PAT.-PAT.1	D-29
34.	BOCANEGRA ^{AA}	Genovés (italiano)	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-45
35.	BUITIMEA	Yaquí	¿?	SONORA	PAT.- MAT. 1	S-90
36.	BURBOA	Vasco-navarro	Choix	SINALOA	MAT.-PAT. 1	S-85
37.	CABADA	¿Catalán?	Cajeme	SONORA	PAT.-PAT.1	S-81
38.	CABRALES	Asturiano	Martínez de la Torre	VERACRUZ	PAT.- MAT. 2	T-47
39.	CALDERON ^{AA}	Castellano	Linares	NUEVO LEON	MAT.-MAT.1	T-39
"	CALDERON ^{AA}	Castellano	Mazatlán	SINALOA	MAT.- PAT. 2	S-87
40.	CAMARGO	Santanderino	Manuel Doblado	GUANAJUATO	MAT. - MAT. 1	T-44
41.	CAMPOS	Castellano	Choix	SINALOA	MAT.- MAT. 2	S-78
42.	CANALES	Castellano	Cajeme	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-80
43.	CANO ^{AA}	Cántabro/Castilla/Extrem.	¿?	¿?	PAT.- MAT. 2	S-79
"	(CANO) #74 ^{AA}	Cántabro/Castilla/Extrem.	Quiriego	SONORA	PAT.-PAT.1	S-83
44.	CARBALLO	Gallego	Alamos	SONORA	MAT.-MAT. 2	S-77
45.	CARDENAS ^{AA}	Riojano	Altamira	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-51
"	CARDENAS ^{AA}	Riojano	Guasave	SINALOA	MAT. - MAT. 1	S-89
46.	CARLOS	Riojano	Torreón	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	C-54
47.	CARMONA	Castellano	El Mezquital	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-32
48.	CASAS	Aragonés	Saltillo	COAHUILA	PAT.- MAT. 2	C-58
49.	CASTAÑEDA ^{AA}	Cántabro	Durango	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-22
"	CASTAÑEDA ^{AA}	Cántabro	Durango	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-26
50.	CASTAÑON	Asturiano	Sombrerete	ZACATECAS	MAT.-MAT.2	D-31
51.	CASTILLO ^{AA}	Cántabro	Atlixco	PUEBLA	MAT. - MAT. 1	T-49
"	CASTILLO ^{AA}	Cántabro	Galeana	NUEVO LEÓN	PAT.- MAT. 2	C-57
"	CASTILLO ^{AA}	Cántabro	Sta. Rosalía	BAJA CALIF. SUR	MAT.-PAT. 1	S-92
52.	CASTRO ^{AA}	Cántabro	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-22
"	CASTRO ^{AA}	Cántabro	Jaumave	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-37
"	CASTRO ^{AA}	Cántabro	¿?	¿?	MAT.- PAT. 2	S-79
53.	CEBALLOS	Santanderino	¿?	¿?	PAT.- MAT. 1	S-85
54.	CEDILLO	Leonés (con S)	Saltillo	COAHUILA	MAT.- PAT. 2	C-63

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
55.	CERVANTES ^{AA}	Castellano (Toledo)	Tarimoro	GUANAJUATO	MAT.-PAT. 1	D-23
"	CERVANTES ^{AA}	Castellano (Toledo)	Tarimoro	GUANAJUATO	MAT. - MAT. 1	D-23
56.	CISNEROS	Castellano	Soto la Marina	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-37
57.	CONTRERAS	Castellano	Durango	DURANGO	PAT. - PAT. 2	D-27
58.	CORTEZ ^{AA}	Aragonés	Rodeo	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-33
59.	CORRAL (Mayo)	Catalán	Navojoa	SONORA	PAT. - MAT. 2	S-83
60.	CORREA ^{AA}	Catalán	¿?	¿?	PAT. - MAT. 1	D-34
61.	COTA	Castellano	Navojoa	SONORA	PAT.-PAT.1	S-91
62.	COUTO	Portugués	Lázaro Cárdenas	MICHOACAN	PAT. - MAT. 2	S-92
63.	COVARRUBIAS ^{AA}	Castellano (Burgos)	Cajeme	SONORA	MAT. - MAT. 2	S-87
64.	CRUZ ^{AA}	Castellano	Almoloya	EDO. MEXICO	PAT.-PAT.1	D-23
"	CRUZ ^{AA}	Castellano	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	MAT. - MAT. 1	T-45
65.	CUELLAR ^{AA}	Castellano (Segovia)	Saltillo	COAHUILA	PAT.-PAT.1	C-63
66.	CHAIREZ	¿?	¿Durango?	DURANGO	MAT.- PAT. 2	D-24
67.	CHAVEZ ^{AA}	Portugués/ Extremadura	Stgo. Papasquiario	DURANGO	PAT. - MAT. 1	D-31
"	CHAVEZ ^{AA}	Portugués/ Extremadura	Torreón	COAHUILA	MAT.-MAT.2	C-54
"	CHAVEZ ^{AA}	Portugués/ Extremadura	¿?	¿?	PAT. - MAT. 2	D-22
68.	CHAVIRA	¿Vasco? ¿?	Choix	SINALOA	MAT.-PAT. 1	S-78
69.	CHIAYA	¿Vasco fr.? (Challa) Libanés	Beirut	LIBANO	MAT. - MAT. 1	C-53
70.	DE LA CRUZ ^{AA}	Castellano	Abasolo	TAMAULIPAS	PAT. - PAT. 2	T-51
71.	DE LA SERNA	Castellano	San Carlos	TAMAULIPAS	MAT.-PAT.2	T-43
72.	DE LEON	Leonés	Jaumé	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	C-58
73.	DEL ANGEL	Catalán	Ozuluama	VERACRUZ	MAT.-PAT. 2	T-50
74.	DELGADO	Portugués - Santanderino	Durango	DURANGO	PAT. - MAT. 2	D-28
"	DELGADO	Santanderino	Ozuluama	VERACRUZ	PAT.-PAT.1	T-50
"	DELGADO	Santanderino	Ozuluama	VERACRUZ	PAT. - PAT. 2	T-50
"	DELGADO	Santanderino	Ozuluama	VERACRUZ	PAT. - MAT. 1	T-50
75.	DIAZ ^{AA}	-Difuso-	Nombre de Dios	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-28
"	DIAZ ^{AA}	-Difuso-	Tampico	TAMAULIPAS	PAT. - MAT. 2	T-49
76.	DOMINE ^{¿AA?}	Catalán (Vinebre, Tarrag.)	Durango	DURANGO	MAT.- PAT. 2	D-35
77.	DOMINGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Acaponeta	NAYARIT	PAT. - MAT. 1	S-75
"	DOMINGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Creel	CHIHUAHUA	MAT. - MAT. 1	S-93
78.	DUARTE	Andaluz	Huatabampo	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-74
"	DUARTE	Andaluz	Cajeme	SONORA	PAT. - PAT. 2	S-76
79.	DURON	¿deDurán? (¿Francés?)	¿?	NUEVO LEÓN	MAT.-PAT. 1	C-64
80.	ESCALERA	Castellano	Durango	DURANGO	PAT. - PAT. 2	D-26
81.	ESCOBEDO	Santanderino	¿?	¿?	PAT. - MAT. 1	C-63
82.	ESTEBANÉ	Vasco fr. 1539, ↓, con T	Durango	DURANGO	PAT. - MAT. 2	D-27
83.	ESTRADA ^{AA}	Cántabro	Durango	DURANGO	MAT. - PAT. 2	D-32
"	ESTRADA ^{AA}	Cántabro	Almoloya de Juárez	Edo. de MEXICO	PAT.-PAT.1	S-76
84.	ESTRELLA	¿Navarro? (Estella)	Yécora	SONORA	PAT. - PAT. 2	S-87
85.	ESQUER	Navarro	Cajeme	SONORA	PAT. - PAT. 2	S-80
"	ESQUER	VascoNavarro ("izquierda")	Huatabampo	SONORA	MAT. - PAT. 2	S-85
86.	FELIX	Francés (Aquitania), S.XIII	Alamos	SONORA	PAT.-PAT.1	S-77
"	FELIX	Francés (Aquitania), S.XIII	Bacum	SONORA	PAT. - PAT. 2	S-93
"	FELIX	Francés (Aquitania), S.XIII	Tijuana	B.C. NORTE	MAT.-PAT. 1	S-79
87.	FERNANDEZ ^{AA}	Aragonés	Miguel Auza	ZACATECAS	MAT. - MAT. 1	C-54
88.	FIERRO	Leonés (Ponferrada)	Ahome	SINALOA	PAT. - MAT. 2	S-89
"	FIERRO	Leonés (Ponferrada)	Empalme	SONORA	PAT. - MAT. 1	D-23
"	FIERRO	Leonés (Ponferrada)	¿?	¿?	MAT. - MAT. 1	S-85
89.	FIGUEROA ^{AA}	Gallego	Huatabampo	SONORA	PAT.-PAT.1	S-90
90.	FLORES ^{AA}	Asturiano	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-45
"	FLORES ^{AA}	Asturiano	Tula	TAMAULIPAS	PAT. - PAT. 2	T-46
"	FLORES ^{AA}	Asturiano	Saltillo	COAHUILA	PAT. - MAT. 2	C-63
"	FLORES ^{AA}	Asturiano	Durango	DURANGO	PAT. - MAT. 1	D-28
"	(FLORES) ^{AA}	Asturiano	V. Guerrero	DURANGO	MAT.-PAT. 1	D-34
91.	FRANCO ^{AA}	Francés: Aragón y Navarra	Canatlán	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-24
92.	FRAUSTRO ^{AAV}	¿Port.?(Frausto:Fund.León)	General Cepeda	COAHUILA	MAT.-MMAT.2	C-64
93.	FUENTES ^{AA}	-Difuso-	Saltillo	COAHUILA	PAT. - PAT. 2	C-60
94.	GALINDO ^{AA}	-Difuso-	Rodeo	DURANGO	PAT. - PAT. 2	D-33
95.	GALVAN ^{AA}	Castellano	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-48
96.	GALLARDO ^{AA}	Franco - aragonés	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-25
97.	GALLEGOS ^{AA}	Gallego	Canatlán	DURANGO	PAT.- PAT. 2	D-24
"	GALLEGOS ^{AA}	Gallego	Tarimoro	GUANAJUATO	MAT. - PAT. 2	D-23
"	GALLEGOS ^{AA}	Gallego	El Mante	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-46
98.	GAMEZ	Vasco (Guipúzcoa)	Alamos	SONORA	PAT. - PAT. 2	S-77
99.	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Durango	DURANGO	MAT.-PAT. 1	D-30
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	MAT. - PAT. 2	D-25
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	PAT. - MAT. 1	D-35
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Ahome	SINALOA	PAT. - PAT. 2	S-89
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Linares	NUEVO LEON	MAT.-PAT. 1	T-39
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Jaumave	TAMAULIPAS	MAT. - MAT. 1	T-37
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	PAT. - MAT. 1	T-44
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	MAT.-MAT.2	C-54
"	GARCIA ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	MAT. - PAT. 2	D-33

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
100.	GARZA ^{AA}	Gallego	Saltillo	COAHUILA	MAT.-PAT. 1	C-58
101.	GAXIOLA	Vasco	Alamos	SONORA	PAT. - MAT. 1	S-77
"	GAXIOLA	Vasco	Alamos	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-77
102.	GUERRERO	Castellano – aragonés	Gómez Farías	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-40
"	GUERRERO	Castellano – aragonés	Matamoros	COAHUILA	PAT.- MAT. 1	C-55
"	GUERRERO	Castellano – aragonés	¿?	¿?	PAT.- MAT. 1	D-22
103.	GUEVARA	Navarro	Durango	DURANGO	PAT.- MAT. 2	D-35
104.	(GUILLEN) #67	¿Aragonés? –Difuso–	Empalme	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-83
105.	GIL ^{AA}	Santanderino	Soto la Marina	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-37
106.	GOCOBACHI	Mayo	Navojoa	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-84
107.	GOMEZ ^{AA}	Santanderino	Durango	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-26
"	GOMEZ ^{AA}	Santanderino	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-49
"	GOMEZ (Mayo)	Santanderino	Navojoa	SONORA	PAT.- PAT. 2	S-83
"	GOMEZ ^{AA}	Santanderino	¿?	¿?	MAT.-PAT. 1	D-24'
108.	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Cajeme	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-80
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Guaymas	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-87
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-25
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Durango	DURANGO	MAT.- PAT. 2	S-88
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Ciudad Jiménez	CHIHUAHUA	MAT.-MAT.2	C-53
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Rayones	NUEVO LEÓN	MAT.-PAT. 1	C-58
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Galeana	NUEVO LEÓN	MAT.-PMAT.2	C-64
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Abasolo	TAMAULIPAS	PAT.- PAT. 2	T-51
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Güemez	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 2	T-39
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	San Carlos	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-43
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	¿Santa Elisa?	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-51
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Valle Hermoso	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-44
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Nuevo Laredo	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	C-58
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Ozuluama	VERACRUZ	PAT.- MAT. 2	T-50
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	El Arenal	JALISCO	MAT.- MAT. 2	S-81
"	GONZALEZ ^{AA}	–Difuso–	Naucalpan	EDO. MEXICO	PAT.- PAT. 2	D-23
109.	GONZALEZ-PICO	Castellano	Saltillo	COAHUILA	MAT.-PAT. 1	C-61
110.	GRANILLO	¿?	Sahuaripa	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-s/#
111.	GUADARRAMA	¿Castellano?	Cd. de México D.F.	DISTRITO FEDERAL	MAT.-MAT.2	T-41
112.	GUTIERREZ ^{AA}	Santanderino	Sombrerete	ZACATECAS	MAT.- PAT. 1	D-31
"	GUTIERREZ ^{AA}	Santanderino	Cajeme	SONORA	PAT.- MAT. 2	S-91
"	GUTIERREZ ^{AA}	Santanderino	Guasave	SINALOA	MAT.- PAT. 2	S-89
113.	HEREDIA	Vasco (Alava)	Padilla	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-38
114.	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	El Salto	DURANGO	PAT.- PAT. 1	D-34
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Saltillo	COAHUILA	MAT.-MAT.2	C-58
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	El Mante	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-41
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	San Carlos	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-42
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-44
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-45
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Güemez	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-46
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Santa Catarina	SAN LUIS POTOSI	PAT.- PAT. 2	T-43
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Ozuluama	VERACRUZ	MAT.-PAT. 1	T-50
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Ozuluama	VERACRUZ	MAT.-MAT.2	T-50
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Pátzcuaro	MICHOACÁN	PAT.- MAT. 2	C-59
"	HERNANDEZ ^{AA}	–Difuso–	Totoltepec	PUEBLA	MAT. - MAT. 1	C-59
115.	HERRERA ^{AA}	Santanderino	Genaro Codina	ZACATECAS	MAT.-MAT.2M2	D-30
"	HERRERA ^{AA}	Santanderino	Guasave	SINALOA	MAT.- MAT. 2	S-89
116.	HINOJOS	¿Castellano?	Parral	CHIHUAHUA	PAT.- PAT. 2	C-54
117.	HINOJOSA	Castellano	Acapulco	GUERRERO	MAT. - MAT. 1	T-51
118.	HUMO	¿Tarahumar?	Huatabampo	SONORA	PAT.- PAT. 2	S-90
119.	HURTADO ^{AA}	Leonés	¿?	¿?	PAT.- MAT. 1	S-88
120.	IBARRA ^{AA}	Vasco	Cajeme	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-91
121.	INSUNZA	Vasco (Izunza)	Ahome	SINALOA	MAT.- PAT. 2	S-84
122.	IRIBES	Vasco	Bacum	SONORA	PAT.- MAT. 1	S-84
123.	JARA	Murciano (Cartagena)	Bacum	SONORA	PAT.-PAT.1	S-88
124.	JARDON	Francés (Bourgogne)	Apizaco	TLAXCALA	PAT.- MAT. 1	C-59
125.	JIMENEZ ^{AA}	Navarro – aragonés	Sahuaripa	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-s/#
"	JIMENEZ ^{AA}	Navarro – aragonés	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-49
126.	JUAREZ	Gallego	Saltillo	COAHUILA	MAT.-PAT. 1	C-61
"	JUAREZ	Gallego	Acapulco	GUERRERO	MAT.-PAT. 1	T-51
127.	LABRADOR	¿? (Tiene escudo)	El Salto	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-25
128.	LAGARDA	Vasco francés (Gascón)	Chinipas	CHIHUAHUA	PAT.-PAT.1	S-82
129.	LARRETA	Vasco (Guipúzcoa)	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-35
130.	LIMONES ^{AA}	¿Portugués?	S. Pedro de las Cols.	COAHUILA	MAT.- PAT.2	C-56
131.	LINARES	Santanderino	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-42

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
132.	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Concepción del Oro	ZACATECAS	MAT. - MAT. 1	C-62
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Concepción del Oro	ZACATECAS	MAT.-MAT.2	C-62
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Gómez Palacio	DURANGO	MAT.-PAT. 1	S-88
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Moris	CHIHUAHUA	MAT.-PAT. 1	S-77
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Cajeme	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-76
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Cajeme	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-86
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Cajeme	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-91
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Bacum	SONORA	PAT.- MAT. 2	S-84
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Huatabampo	SONORA	PAT.-PAT.1	S-84
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Saltillo	COAHUILA	PAT.- MAT. 2	C-60
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Reynosa	TAMAULIPAS	MAT. - MAT. 1	T-39
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	San Carlos	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-37
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-51
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	Acaponeta	NAYARIT	PAT.-PAT.1	S-75
"	LOPEZ ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	PAT.-PAT.1	S-s/#
133.	LOZANO ^{AA}	Aragonés (Zaragoza)	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	PAT.- PAT. 2	D-35
"	LOZANO ^{AA}	Aragonés (Zaragoza)	Matamoros	COAHUILA	PAT.-PAT.1	C-55
134.	LUEVANO ^{AAV}	Cántabro	Gómez Palacio	DURANGO	MAT.- PAT. 1	C-54
"	LUEVANO ^{AAV}	Cántabro	Saltillo	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	C-63
135.	LUNA ^{AA}	Aragonés	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-24
"	LUNA ^{AA}	Aragonés	Durango	DURANGO	MAT.- PAT. 1	D-35
"	LUNA ^{AA}	Aragonés	Nombre de Dios	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-27
"	LUNA ^{AA}	Aragonés	¿?	NUEVO LEON	MAT.-PAT. 1	S-82
136.	MALDONADO ^{AA}	Gallego	Rodeo	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-29
"	MALDONADO ^{AA}	Gallego	Gómez Palacio	DURANGO	MAT.-MAT.2	C-56
"	MALDONADO ^{AA}	Gallego	Saltillo	COAHUILA	PAT.- PAT. 2	C-64
"	MALDONADO ^{AA}	Gallego	Ocampo	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-40
"	MALDONADO ^{AA}	Gallego	Lázaro Cárdenas	MICHOACAN	PAT.- MAT. 1	S-92
137.	MANCINAS	Italiano (s. XVII)	El Salto	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-25
138.	MANCHA	Andaluz (Málaga)	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-38
139.	MANZANARES	Castellano	Tula	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-46
140.	MARIN ^{AA}	Gallego	Tula	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 2	T-46
141.	MARQUEZ ^{AA}	Castellano (Burgos)	¿?	¿?	PAT.- MAT. 1	S-89
142.	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	Concepción del Oro	ZACATECAS	MAT. - MAT. 1	C-57
"	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	Cuencamé	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-30
"	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	Torreón	COAHUILA	PAT.-PAT.1	C-54
"	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	Torreón	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	C-57
"	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	S. Pedro de las Cols.	COAHUILA	MAT.- PAT. 2	C-64
"	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	Zaragoza	NUEVO LEON	PAT.- PAT. 2	T-41
"	MARTINEZ (T-70) ^{AA}	Gallego - asturiano	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-48
"	MARTINEZ ^{AA}	Gallego - asturiano	México D.F.	MÉXICO D.F.	PAT.-PAT.1	C-59
143.	MATEOS	Aragonés/Cast./Nav./Cat.	¿?	¿?	PAT.- MAT. 1	T-48
144.	MATUS	Portugués	Bacum	SONORA	PAT.- PAT. 2	S-84
145.	MEDELLIN	Extremeño (Badajoz)	Zaragoza	NUEVO LEON	PAT.- MAT. 2	T-41
146.	MEDINA ^{AA}	-Difuso-	San Luis Potosí	SAN LUIS POTOSÍ	MAT.- PAT. 2	C-54
"	MEDINA ^{AA}	-Difuso-	Lázaro Cárdenas	MICHOACAN	PAT.-PAT.1	S-92
147.	MEJIA ^{AA}	Gallego	Saltillo	COAHUILA	PAT.- PAT. 2	C-58
"	MEJIA ^{AA}	Gallego	Saltillo	COAHUILA	PAT.- MAT. 2	C-64
148.	MENDEZ ^{AA}	Gallego	Concepción del Oro	ZACATECAS	MAT.- PAT. 2	C-62
"	MENDEZ ^{AA}	Gallego	Tula	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-44
149.	MENDIVIL	Vasco - navarro	Alamos	SONORA	MAT.- MAT. 2	S-77
150.	MENDOZA ^{AA}	Castellano	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-51
"	(MENDOZA) ^{AA}	Castellano	¿?	¿?	PAT.- MAT. 2	T-48
151.	MIRANDA	Asturiano	Canatlán	DURANGO	MAT.- PAT. 2	D-28
152.	MOJICA ^{AA}	Vasco	Durango	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-26
153.	(MONSERRAT)	Catalán	¿?	¿?	MAT.-MAT.2	D-33
154.	MONTAÑEZ	Aragonés	Galeana	NUEVO LEÓN	PAT.- PAT. 2	C-62
155.	MORALES ^{AA}	Santanderino (Trasmiera)	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-26
"	MORALES ^{AA}	Santanderino (Trasmiera)	Durango	DURANGO	PAT.- PAT. 2	D-30
"	MORALES ^{AA}	Santanderino (Trasmiera)	Saltillo	COAHUILA	PAT.- PAT. 2	C-63
"	MORALES ^{AA}	Santanderino (Trasmiera)	¿?	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-81
156.	MORENO ^{AA}	Castellano	Saltillo	COAHUILA	PAT.-PAT.1	C-60
"	MORENO ^{AA}	Castellano	Magdalena	SONORA	PAT.- MAT. 2	D-23
157.	MUNGUIA ^{AAV}	Vasco (Munguía, Vizcaya)	Cajeme	SONORA	PAT. - PAT. 1	S-80
158.	MUÑOZ (España) ^{AA}	Asturiano	Zacatecas	ZACATECAS	MAT.- PAT. 2	C-57
159.	MUÑOZ ^{AA}	(romano)	¿?	¿?	MAT.-MAT.2	S-85
160.	MURILLO	Aragonés	Durango	DURANGO	MAT.-PAT. 1	D-26
161.	NAJERA (España)	Logroñés	Zacatecas	ZACATECAS	MAT.-MAT.2	C-57
"	NAJERA	Logroñés	El Salto	DURANGO	MAT.-MAT.2	S-67
162.	NARANJO	Asturiano (Oviedo)	Cajeme	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-91
163.	NAVARRETE ^{AA}	Riojano	Canatlán	DURANGO	MAT.- MAT. 1	D-28
164.	NAVARRO ^{AA}	Aragonés	Sta. María Ajoloapan	HIDALGO	MAT.- PAT. 2	C-59
"	NAVARRO ^{AA}	Aragonés	Cuencamé	DURANGO	PAT.- MAT. 2	D-30
"	NAVARRO ^{AA}	Aragonés	Choix	SINALOA	MAT.-MAT.2	S-75
165.	NIETO	Leonés	Atzacmulco	Edo. de MEXICO	PAT.- MAT. 1	S-76

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
166.	NOCHEBUENA	Gallego	Tampico	TAMAULIPAS	MAT. - MAT. 1	T-47
167.	NOLACEA	Yaqui	¿?	¿?	PAT. - MAT. 2	S-85
168.	NUÑEZ ^{AA}	Castellano/ gallego	¿?	DURANGO	MAT.-MAT.2	S-92
169.	OBREGON	Santanderino (Pie Concha)	Alamos	SONORA	PAT. - MAT. 1	S-83
170.	OCHOA ^{AA}	Vasco	Chinipas	CHIHUAHUA	PAT. - MAT. 2	S-82
"	OCHOA ^{AA}	Vasco	¿?	¿?	PAT. - MAT. 1	S-80
"	OCHOA ^{AA}	Vasco	¿?	¿?	MAT.-MAT.2	D-33
171.	OLAGUE	Navarro	Nombre de Dios	DURANGO	MAT.- PAT. 2	D-22
172.	OLIBARRIA	Vasco (Ceanuri, Vizcaya)	Cajeme	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-92
173.	OLIVAS ^{AA}	Catalán (Tarragona)	Durango	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-35
174.	OLVERA	Sevillano (Olvera)	Ocampo	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-40
175.	OLVERA	Sevillano (Olvera)	Santa Catarina	SAN LUIS POTOSI	PAT.-PAT.1	T-43
176.	ORNELAS ^{AA}	Portugués(Dornelas,Braga)	Valle Hermoso	TAMAULIPAS	PAT.-MAT.1	T-39
177.	ORONA	Castellano (Orona, Burgos)	Canatlán	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-24
178.	OROZCO ^{AA}	Vasco	El Mezquital	DURANGO	PAT. - PAT. 2	D-32
179.	ORTEGA ^{AA}	Castellano (Burgos)	Torreón	COAHUILA	MAT.-PAT. 1	C-54
"	ORTEGA (Yaqui)	Castellano (Burgos)	Guaymas	SONORA	MAT. - MAT. 2	S-84
180.	ORTIZ ^{AA}	Castellano (Burgos)	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	S-88
"	ORTIZ ^{AA}	Castellano (Burgos)	Saltillo	COAHUILA	MAT.-MAT.2	C-61
181.	PABLOS	Castellano	Cajeme	SONORA	PAT. - MAT. 2	S-76
182.	PADILLA ^{AA}	Gallego	Arteaga	COAHUILA	PAT.-PAT.1	C-64
183.	(Palomino,T-81) ^{AA}	Santanderino	Madero	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-48
184.	PARGA	Gallego	Loreto	ZACATECAS	MAT.-PAT. 1	D-29
185.	PARRA-GIL	Castellano-Santander	¿?	¿?	MAT.-PAT. 1	S-74
186.	PAYAN	Castellano	Canatlán	DURANGO	PAT. - MAT. 2	D-24
187.	PECINA	¿Italiano?	El Mante	TAMAULIPAS	MAT. - PAT. 2	T-46
188.	PEÑA ^{AA}	Castellano (Burgos)	Gómez Palacio	DURANGO	PAT.-PAT.1	C-53
189.	PEREZ ^{AA}	-Difuso-	Linares	NUEVO LEON	PAT.-PAT.1	T-39
"	PEREZ ^{AA}	-Difuso-	Valle de Santiago	GUANAJUATO	PAT. - MAT. 1	T-39
"	PEREZ ^{AA}	-Difuso-	Badiraguato	SINALOA	PAT. - MAT. 2	S-75
190.	PICHARDO	Francés (NO/ Centro Fr.)	¿?	GUANAJUATO	MAT. - PAT. 2	T-41
191.	PIÑUELAS	¿Italiano?	¿?	SINALOA	PAT. - PAT. 2	S-88
192.	PUENTE	Vasco (Vizcaya)	Huatabampo	SONORA	PAT. - MAT. 2	S-74
193.	PUGA	Gallego (Orense)	Santiago Ixcuintla	NAYARIT	MAT. - PAT. 2	S-81
194.	QUIJANO	Santanderino (Buelna)	Ahome	SINALOA	MAT.-MAT.2	S-90
195.	QUINTERO ^{AA}	Santanderino	Rosario	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-81
196.	QUIÑONES	Asturiano	Nuevo Laredo	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	C-58
"	QUIÑONEZ	Asturiano	¿?	¿?	MAT. - MAT. 1	T-41
197.	QUIROZ	Asturiano	Salamanca	GUANAJUATO	MAT.-PAT. 1	S-86
198.	RAMIREZ ^{AA}	Leonés/Granada/Madrid	Zimapán	HIDALGO	MAT. - MAT. 1	T-40
199.	RAMOS ^{AA}	GDLBrihuega/Astur/Aragón	Durango	DURANGO	MAT. - PAT. 2	D-34
"	RAMOS ^{AA}	GDLBrihuega/Astur/Aragón	Galeana	NUEVO LEÓN	PAT. - PAT. 2	C-57
"	RAMOS ^{AA}	GDLBrihuega/Astur/Aragón	Galeana	NUEVO LEÓN	MAT. - MAT. 1	C-64
"	(RAMOS)FLORES ^{AA}	GDLBrihuega/Astur/Aragón	V. Guerrero	DURANGO	MAT.-PAT. 1	D-34
200.	RENTERIA ^{AA}	Vasco	Canatlán	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-30
"	RENTERIA ^{AA}	Vasco	Canatlán	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-30
"	RENTERIA ^{AA}	Vasco	Genaro Codina	ZACATECAS	MAT.- MAT.2M1	D-30
201.	REY	Navarro	Chinipas	CHIHUAHUA	PAT. - PAT. 2	S-82
"	REY	Navarro	Chinipas	CHIHUAHUA	MAT.-MAT.2	S-82
202.	REYES ^{AA}	Castellano	Nombre de Dios	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-28
"	REYES ^{AA}	Castellano	El Salto	DURANGO	MAT. - MAT.2P1	D-30
"	REYES ^{AA}	Castellano	Canatlán	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-30
"	REYES ^{AA}	Castellano	Chinipas	CHIHUAHUA	MAT. - MAT. 1	S-82
"	REYES ^{AA}	Castellano	Matamoros	COAHUILA	PAT. - PAT. 2	C-55
"	REYES ^{AA}	Castellano	Santa Catarina	SAN LUIS POTOSI	PAT.-MAT.1	T-43
"	REYES ^{AA}	Castellano	Tula	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-44
"	REYES ^{AA}	Castellano	Tampico	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-47
"	REYES ^{AA}	Castellano	¿?	¿?	PAT. - PAT. 2	S-85
203.	RIOS ^{AA}	Castellano (Burgos)	Ciudad Jiménez	CHIHUAHUA	MAT.-PAT. 2	C-53
"	RIOS ^{AA}	Castellano (Burgos)	Matamoros	COAHUILA	MAT.-MAT.2	C-55
204.	RIVERA ^{AA}	Gallego	Río Verde	SAN LUIS POTOSI	MAT. - MAT. 1	T-40
"	(RIVERA)(T-70) ^{AA}	Gallego	Tempoal	VERACRUZ	MAT.-PAT. 1	T-48
205.	ROACHO	Francés	Parral	CHIHUAHUA	PAT. - MAT. 2	C-54
206.	ROCHA	Gallego	Hidalgo	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-38
207.	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Salamanca	GUANAJUATO	MAT. - MAT. 1	S-86
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Sombrerete	ZACATECAS	MAT. - MAT. 1	D-31
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Durango	DURANGO	PAT. - MAT. 2	D-26
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	El Mezquital	DURANGO	MAT. - PAT. 2	D-26
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	El Mezquital	DURANGO	PAT. - MAT. 2	D-32
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Chinipas	CHIHUAHUA	PAT. - MAT. 1	S-82
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Cajeme	SONORA	PAT. - MAT. 2	S-s/#
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Padilla	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-38
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Reynosa	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-39
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	San Carlos	TAMAULIPAS	PAT. - PAT. 2	T-37
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	San Carlos	TAMAULIPAS	MAT. - MAT. 1	T-42

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
(207.)	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	Apizaco	TLAXCALA	PAT.- PAT. 2	C-59
"	Rodríguez (S120) ^{AA}	-Difuso-	Acapulco	GUERRERO	PAT.-PAT.1	S-89
"	RODRIGUEZ ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	PAT.- PAT. 2	D-34
208.	(ROMAN) (S-127)	Castellano	Acapulco	GUERRERO	PAT.-PAT.1	S-89
209.	ROMERO ^{AA}	Aragonés	Acuña	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	S-88
210.	RUIZ ^{AA}	-Difuso-	Ahome	SINALOA	PAT.- MAT. 1	S-74
"	RUIZ ^{AA}	-Difuso-	Bacum	SONORA	PAT.-PAT.1	S-93
"	RUIZ ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	PAT.- MAT. 2	T-38
"	RUIZ ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	PAT.-PAT.1	S-85
211.	SAAVEDRA ^{AA}	Gallego	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-29
212.	SALAS	Asturiano	Sn. Dimas Tayoltita	DURANGO	PAT.-PAT. 1	D-25
213.	SALAZAR	Castellano	Mapimí	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-34
"	SALAZAR	Castellano	Gpe. Victoria	DURANGO	PAT.-PAT.1	D-30
"	SALAZAR	Castellano	Río Verde	SAN LUIS POTOSI	MAT.-MAT.2	T-40
"	SALAZAR	Castellano	San Carlos	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-43
"	SALAZAR	Castellano	Cajeme	SONORA	PAT.- PAT. 2	S-86
"	SALAZAR	Castellano	El Fuerte	SINALOA	MAT.-PAT. 1	S-91
"	SALAZAR	Castellano	¿?	¿?	MAT.-PAT. 1	D-33
214.	SALINAS	Navarro	Tanjala	SAN LUIS POTOSI	MAT.-MAT.2	T-47
215.	SAN MARTIN	Catalán	Ozuluama	VERACRUZ	PAT.- MAT. 1	T-50
216.	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	Tarimoro	GUANAJUATO	MAT.-MAT.2	D-23
"	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	Encarnación de Díaz	AGUASCALIENTES	MAT.- PAT. 2	D-29
"	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	Torreón	COAHUILA	PAT.- MAT. 1	C-54
"	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	S. Pedro de las Cols.	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	C-56
"	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	Arteaga	COAHUILA	PAT.- MAT. 1	C-64
"	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	MAT.- PAT. 2	S-92
"	SANCHEZ ^{AA}	-Difuso-	¿?	¿?	PAT.- PAT. 2	S-91
217.	Sandoval (S-35) ^{AA}	Castellano	Empalme	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-83
"	SANDOVAL ^{AA}	Castellano	Culiacán	SINALOA	MAT.- PAT. 2	S-86
218.	SANTILLAN	Santanderino	Rodeo	DURANGO	PAT.- MAT. 2	D-33
"	SANTILLAN	Santanderino	Sta. María Ajoloapan	HIDALGO	MAT.-MAT.2	C-59
219.	(Sarmiento)S-75 ^{AA}	Gallego	Choix	SINALOA	MAT.-PAT. 1	S-75
220.	SAUCEDA	Asturiano	Zaragoza	NUEVO LEON	PAT.-PAT.1	T-41
221.	SAUCEDO	Asturiano	¿?	¿?	PAT.-PAT.1	D-24'
222.	SEGOVIANO	Segoviano (¿celta?)	Salamanca	GUANAJUATO	PAT.- MAT. 1	T-49
223.	SERON	Leonés	¿?	QUERETARO	PAT.-PAT.1	T-42
224.	SERRATO	Palentino (con C)	Saltillo	COAHUILA	PAT.- MAT. 1	C-60
"	SERRATO	Palentino (con C)	S. Pedro de las Cols.	COAHUILA	MAT.-PMAT.1	C-64
225.	SIFUENTES	Leonés	Palmillas	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-37
226.	SILVESTRE	Castellano	¿?	JALISCO	MAT.- MAT.1	D-33
227.	SOLANO ^{AA}	Navarro	Zaragoza	NUEVO LEON	PAT.- MAT. 1	T-41
228.	SOLIS ^{AA}	Andaluz	Arteaga	COAHUILA	PAT.-PAT.1	C-62
229.	SOSA	Portugués – gallego	Durango	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-27
"	SOSA	Portugués – gallego	Durango	DURANGO	MAT.-PAT. 1	D-32
230.	SOTO ^{AA}	Castellano	Cajeme	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-76
231.	SUAREZ	Santanderino	México D.F.	MÉXICO D.F.	PAT.- MAT. 1	C-57
232.	TAPIA	Castellano	Concepción del Oro	ZACATECAS	MAT.-PAT. 1	C-62
233.	TELLEZ	Gallego	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-35
234.	TORRES ^{AA}	Castellano	Durango	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-29
"	TORRES ^{AA}	Castellano	¿Durango?	DURANGO	MAT.- MAT.2P2	D-30
"	TORRES ^{AA}	Castellano	El Mezquital	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-32
"	TORRES ^{AA}	Castellano	El Salto	DURANGO	MAT.-PAT. 1	D-22
"	TORRES ^{AA}	Castellano	San Carlos	TAMAULIPAS	PAT.- PAT. 2	T-42
"	(TORRES) S-76 ^{AA}	Castellano	Choix	SINALOA	MAT.- PAT. 2	S-75
235.	TREJO	Extremeño	Zimapán	HIDALGO	MAT.-PAT. 1	T-40
"	TREJO	Extremeño	('Hda. De Sn. Luis')	SAN LUIS POTOSI	MAT.- PAT. 2	T-46
236.	TREVIÑO	Castellano (Burgos)	Durango	DURANGO	PAT.- PAT. 2	D-22
"	TREVIÑO	Castellano (Burgos)	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	MAT.-MAT.2	T-42
237.	TRINIDAD	¿Tlaxcalteca? CN	Totaltepec	PUEBLA	MAT.-PAT. 1	C-59
238.	URIAS	Vasco (Vizcaya)	Santa Catarina	SAN LUIS POTOSI	PAT.- MAT. 2	T-43
239.	VALDEZ ^{AA}	Asturiano	San Carlos	TAMAULIPAS	MAT. - MAT. 1	T-43
"	VALDEZ ^{AA}	Asturiano	¿?	¿?	PAT.- MAT. 2	D-34
240.	VALENCIA	Leonés	Huatabampo	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-90
"	VALENCIA	Leonés	¿?	HIDALGO	MAT.-PAT. 1	T-49
241.	VALENZUELA	Castellano	Agua Prieta	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-76
"	VALENZUELA	Castellano	Cajeme	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-80
"	VALENZUELA	Castellano	Quiriego	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-84
"	VALENZUELA (S-16)	Castellano	Quiriego	SONORA	PAT.-PAT.1	S-83
"	VALENZUELA	Castellano	Sahuaripa	SONORA	MAT.- PAT. 2	S-s/#
"	VALENZUELA	Castellano	Huatabampo	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-90
"	VALENZUELA (S-68)	Castellano	Choix	SINALOA	MAT.-PAT. 1	S-75
"	VALENZUELA (S-76)	Castellano	Choix	SINALOA	MAT.- PAT. 2	S-75
242.	VALERIO	¿Salmantino?	S. Pedro de las Cols.	COAHUILA	MAT.-MAT.2	C-64
243.	VARELA	Gallego	Canatlán	DURANGO	PAT.- MAT. 1	D-24

No.	APELLIDO	ORIGEN DEL APELLIDO	MUNICIPIO	ESTADO	LINAJE	FAMILIA
244.	VAZQUEZ ^{AA}	Asturiano (Prada)	Durango	DURANGO	MAT.-MAT.2	D-27
"	VAZQUEZ ^{AA}	Asturiano (Prada)	Durango	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-22
"	VAZQUEZ ^{AA}	Asturiano (Prada)	Rodeo	DURANGO	PAT.- MAT. 2	D-29
"	VAZQUEZ ^{AA}	Asturiano (Prada)	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	MAT.-PAT. 1	T-45
"	VÁZQUEZ ^C (S-87) ^{AA}	Asturiano (Prada)	¿?	¿?	PAT.-PAT.1	S-79
245.	VILLA	Santanderino	El Mezquital	DURANGO	MAT. - MAT. 1	D-32
"	VILLA	Santanderino	Rodeo	DURANGO	PAT.- MAT. 2	D-33
246.	VILLANUEVA	Aragonés	Palmillas	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 2	T-37
247.	VILLASANA	¿Gallego?	¿?	¿?	MAT. - MAT. 1	T-38
248.	VICENCIO ^{AA}	Castellano (Burgos)	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	PAT.-PAT.1	T-38
249.	VEGA ^{AA}	Santanderino	Choix	SINALOA	MAT. - MAT. 1	S-75
"	VEGA ^{AA}	Santanderino	Huatabampo	SONORA	PAT.- PAT. 2	S-74
"	VEGA ^{AA}	Santanderino	Chinipas	CHIHUAHUA	MAT.- PAT. 2	S-82
250.	VELAZQUEZ ^{AA}	Castellano	Yécora	SONORA	PAT.-PAT.1	S-87
"	VELAZQUEZ ^{AA}	Castellano	Saltillo	COAHUILA	MAT. - MAT. 1	C-61
"	VELAZQUEZ ^{AA}	Castellano	Gómez Palacio	DURANGO	PAT.- PAT. 2	C-53
"	VELAZQUEZ ^{AA}	Castellano	Ciudad Victoria	TAMAULIPAS	MAT.- PAT. 2	T-45
"	VELAZQUEZ ^{AA}	Castellano	Salamanca	GUANAJUATO	PAT.-PAT.1	T-49
251.	VELOZ	¿?	Torreón	COAHUILA	MAT.- PAT. 2	C-54
252.	VERDUGO	Castellano (Arévalo, Avila)	Cajeme	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-76
253.	YAÑEZ ^{AA}	Castellano	¿?	QUERETARO	MAT.- PAT. 2	T-44
254.	YOCUPICIO	Yaqui	Huatabampo	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-87
"	YOCUPICIO	Yaqui	Huatabampo	SONORA	MAT. - MAT. 1	S-90
255.	ZAMORA (Yaqui) ^{AA}	Vasco (Guipúzcoa)	Cajeme	SONORA	MAT.-PAT. 1	S-80
256.	ZAMORANO	Vasco	Cajeme	SONORA	PAT.- MAT. 1	S-91
257.	ZAMUDIO	Vasco (Baracaldo, Bilbao)	Tanjala	SAN LUIS POTOSI	PAT.- MAT. 2	T-47
258.	ZAPATA ^{AA}	Aragonés	Padilla	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 2	T-42
"	ZAPATA ^{AA}	Aragonés	Ocampo	TAMAULIPAS	PAT.- MAT. 1	T-46
259.	ZAVALA ^{AA}	Aragonés	Moroleón	GUANAJUATO	MAT.- PAT. 2	S-93
"	ZAVALA ^{AA}	Aragonés	Distrito Federal	DISTRITO FEDERAL	PAT.- MAT. 1	T-47
260.	ZAZUETA	Vasco (Guipúzcoa)	¿?	SINALOA	MAT.-MAT.2	S-93
261.	ZUÑIGA	Navarro	Concepción del Oro	ZACATECAS	MAT.-PAT. 1	C-57

NOTAS.- Se respetó la grafía del apellido según lo hacen los portadores actualmente. ^{AA}: Apellido Alteño, o presente en la Meseta de la Antigua Nueva Galicia. “-Difuso-”: Se refiere a aquellos apellidos patronímicos derivados de nombre propio que tienen varias regiones de España como solares primigenios y que no tienen relación entre sí (son apellidos alopatricos). En la sexta columna (“LINAJE”) se anotan las procedencias parentales portadoras de los apellidos enunciados; al linaje paterno le corresponde el número ‘1’ y al materno el ‘2’ (p.e.: PAT.- MAT. 1 o PAT.- PAT. 2 indican que esos apellido son portados como apellido materno del abuelo paterno, o como apellido paterno del abuelo materno del caso índice). En la última columna (“FAMILIA”), la letra ‘S’ corresponde al estado de SONORA; la letra ‘D’ a DURANGO; la letra ‘C’ a COAHUILA; y la letra ‘T’ a TAMAULIPAS. El número que sigue a las letras, corresponde al número de la genealogía participante. La corroboración geográfica de los lugares de procedencia referidos, se hizo con el DIRECTORIO NACIONAL DEL CODIGO POSTAL 1990 (Servicio Postal Mexicano): COAHUILA (pp. 45-52), DURANGO (pp. 95-102), SONORA (pp. 237-243), TAMAULIPAS (pp. 249-255), etc. Los apellidos **EN NEGRITAS Y RECUADRO** podrían resultar simpátricos con sus homónimos inmediatos, por procedencia geográfica ancestral.

FUENTES: Genealogías con datos proporcionados por los jefes de familia de las familias participantes. Elaboración propia FLB.

10.4.3. CO-MORBILIDAD EN LAS FAMILIAS DE LOS PROPOSITI

FRECUCIA POR GRUPOS DE CO-MORBILIDAD ORGANICA POLIGENICA

ENTIDAD FEDERATIVA → y PADECIMIENTO(S) ↓	MICHOACAN n= 22 fams.	DURANGO n= 23 fams.	SONORA n= 39 fams.	COAHUILA n= 15 fams.	TAMAULIPAS n= 18 fams.	TOTALES N= 117 fams.
ENDOCRINOPATIAS	6	8	9	6	5	34 (29.06%)
1.- Diabetes mellitus II	5	4	5	5	4	23 [1°]
2.- Diabetes mellitus I		2	1	1		4 [6°]
2'.- Diabetes mellitus I y/→ II *	1	1	1		1	4 [6°]
3.- Hipotiroidismo		1	2			3 [9°]
CARDIOVASCULARES	4	2	9	4	4	23 (19.66%)
4.- Hipertensión arterial		1	3	2	1	7 [2°]
5.- 'Problemas circulatorios'			1			1 [24°]
6.- Cardiopatía ('soplo')	3				2	5 [4°]
7.- Cardiopatía ('arritmia')	1			1		2 [13°]
7'.- 'Cardiopatía' / 'Paro cardiaco'			2			2 [13°]
8.- Infarto agudo miocardio		1	3	1	1	6 [3°]
CANCER	4	4	8	0	2	18 (15.38%)
9.- Cáncer de páncreas	1		2			3 [9°]
10.- Cáncer de pulmón	2		1			3 [9°]
11.- Cáncer médula ósea(Leucemia)		1	1			2 [13°]
12.- Cáncer cérvico - uterino		1			1	2 [13°]
13.- Cáncer de piel		1				1 [24°]
14.- Cáncer de próstata	1					1 [24°]
15.- Cáncer laríngeo			1			1 [24°]
16.- Cáncer de esófago			1			1 [24°]
17.- Cáncer de estómago		1				1 [24°]
18.- Cáncer de tiroides			1			1 [24°]
19.- Cáncer mamario			1			1 [24°]
20.- Retinoblastoma					1	1 [24°]
NEUROLOGICAS	2	3	8	2	2	17 (14.53%)
21.- Enfermedad de Parkinson		1				1 [24°]
22.- Vértigo (incluye Menière)			2			2 [13°]
23.- Infarto cerebral			1			1 [24°]
24.- Crisis convulsivas	1		2			3 [9°]
25.- Migraña		1	1			2 [13°]
26.- Depresión (crisis, mayor)	1			1		2 [13°]
27.- 'Enfermedad de Alzheimer'		1			1	2 [13°]
28.- Retraso mental				1	1	2 [13°]
29.- 'Distrofia muscular'			1			1 [24°]
30.- Ceguera			1			1 [24°]
AUTOINMUNES	4	3	2	1	3	13 (11.11%)
31.- Rinitis alérgica				1		1 [24°]
32.- Asma bronquial	1				1	2 [13°]
33.- EPOC	1					1 [24°]
34.- Fiebre reumática					1	1 [24°]
35.- Artritis reumatoide	1	2	2			5 [4°]
36.- Lupus eritematoso sistémico	1					1 [24°]
37.- 'Gastritis crónica'					1	1 [24°]
38.- Vitiligo		1				1 [24°]
METABOLICAS	2	3	3	2	2	12 (10.26%)
39.- Obesidad		1	1	1	1	4 [6°]
40.- Hipercolesterolemia					1	1 [24°]
41.- Litiasis biliar	1					1 [24°]
42.- Cirrosis hepática post-OH		1	1			2 [13°]
43.- Hiperuricemia (Gota)			1			1 [24°]
44.- Litiasis renal		1				1 [24°]
45.- 'Nefropatía'	1					1 [24°]
46.- Insuficiencia renal crónica				1		1 [24°]
TOTALES :	22 (18.80%)	23 (19.66%)	39 (33.33%)	15 (12.82%)	18 (15.38%)	117 (100%)

*: Hubo cuatro familias con al menos dos casos cada una, donde coexisten DM-I y DM-II, y el cambio de DM-II → DM-I (Familias M-08 y D-30, y T-39 y S-79 respectivamente).

FRECUENCIA POR GRUPOS DE CO-MORBILIDAD ESTRUCTURAL

ENTIDAD FEDERATIVA → y PADECIMIENTO(S) ↓	MICHOACAN n= 22 fams.	DURANGO n= 23 fams.	SONORA n= 39 fams.	COAHUILA n= 15 fams.	TAMAULIPAS n= 18 fams.	TOTALES N= 117 fams.
CROMOSOMOPATIAS	0	0	2	0	1	3 (13.04%)
1.- Síndrome de Down			1		1	2 [1°]
2.- 'Cromosomopatía del 11' (¿?)			1			1 [4°]
CRANEO	0	0	0	2	0	2(8.70%)
3.- Hidrocefalia				1		1 [4°]
4.- Cierre fontanelar prematuro				1		1 [4°]
CARA	1	4	0	1	1	7 (30.43%)
5.- Microsomía facial derecha		1				1 [4°]
6.- Microftalmia izquierda		1				1 [4°]
7.- Esotropía izquierda		1				1 [4°]
8.- Labio/ paladar hendido lzq.				1		1 [4°]
9.- Microtia-atresia moderada uni.					1	1 [4°]
10.- Microtia derecha II a III/ IV	1					1 [4°]
11.- Apéndice preauricular lzq.		1				1 [4°]
TRONCO y ABDOMEN	3	1	1	0	0	5 (21.74%)
12.- MC hemidiafragma derecho		1				1 [4°]
13.- Espina bífida oculta	2					2 [1°]
14.- Hipospadias lateral y SNSNS			1			1 [4°]
15.- Quiste ovárico derecho	1					1 [4°]
TALLA y MIEMBROS	2	1	0	2	1	6 (26.09%)
16.- Gigantismo				1		1 [4°]
17.- Talla baja y ataxia (¿polio?)				1		1 [4°]
18.- 'Enanismo'	2					2 [1°]
19.- Hipoplasia hemicuerpo der.					1	1 [4°]
20.- M.I.D. más corto (PCI)		1				1 [4°]
TOTALES:	6 (26.09%)	6 (26.09%)	3 (13.04%)	5 (21.74%)	3 (13.04%)	23 (100%)

NOTAS.- El 'enanismo', la *strisomías 21* y los *defectos de cierre del tubo neural* ocupan el 1er. lugar, y el resto de los diecisiete problemas, el 4º lugar. Como GRUPO, los problemas de *cara* son el más relevante. Destacan las entidades federativas de Michoacán y Durango.

Aunque la CO-MORBILIDAD orgánica es más frecuente, la “solamente orgánica” o “estructural” son semejantes: las diferencias entre proporciones de *número de familias* o de *padecimientos*, no son significativas ($z=0.57$ y $z=1-36$, $p>0.05$ n.s.).

COMPARATIVA DE CO-MORBILIDAD EN FAMILIAS CON SORDERA NEUROSENSORIAL

TIPO de CO-MORBILIDAD	No. de FAMS.	No. de PADECIMIENTOS	LINAJES AFECTADOS				SEXO		PARENTESCO			
			P	M	A	H	M	F	<3°	3°	2°	1°
ORGANICA	n= 51/115(0.44)	n= 48/ 48 (1.00)	53	48	9	5	81	78	0	99	14	2
SOLO ORGANICA (Σ):	N= 37/117 (0.32)	n= 65/117(0.56)	29	44	7	3	54	63	1	14	67	11
ESTRUCTURAL	n= 19/115 (0.17)	n= 20/ 20 (1.00)	7	5	1	10	11	14	0	23	0	0
SOLO ESTRUCTURAL (Σ):	N= 6/ 23 (0.26)	n= 6/ 16 (0.38)	2	3	0	1	5	2	0	2	2	2
AMBAS	n= 14/115 (0.12)	n= 45/ 45 (1.00)	25	12	3	11	33	32	1	14	27	16
ORGANICA y ESTRUCTURAL(Σ):	N= 14/140 (0.10)	n= 45/140 (0.32)	25	12	3	11	33	32	1	14	27	16
NINGUNA	n= 26/115 (0.23)	n= 0/ 0 (1.00)	0	0	0	0	16	12	0	0	0	0
NO ORGANICA NI ESTRUCTURAL (Σ):	N= 26/115 (0.23)	n= 0/ 0 (0.00)	0	0	0	0	16	12	0	0	0	0

Bajo este análisis, en N=94 familias con SNSNS, se encontró que n=8/94 (0.08511) tuvieron solo SNSNS sin co-morbilidad alguna, por lo que se calificaron como “limpias” en este aspecto *co-morbilidad*. Hubo más en Durango y menos en Michoacán (M: 1, D: 3, S: 0, C: 2, T: 2), las dos entidades que censalmente son prevalentes en sordera.

Hubo también $n=13/94$ (0.13830) que tienen como co-morbilidad, entre 2 y 6 padecimientos diferentes en la misma familia: “no-limpias”, y las hay especialmente en Michoacán y Durango (M: 5, D: 4, S: 2, C: 1, T: 1), del primero la más notable.

Entre estos dos polos “con” y “sin” co-morbilidad, se encuentra la mayoría de las familias ($n=73/94$: 0.78). Las diferencias entre proporciones de las familias “limpias” y “no limpias” no son significativamente importantes en Michoacán ($1/29$:0.03 vs. $5/29$:0.17, $z=1.78$, $p>0.05$ n.s.) ni en Durango ($3/15$:0.20 vs. $4/15$:0.27, $z=0.45$, $p>0.05$ n.s.) ni en otros estados ni de ellos entre sí, salvo Sonora que no tiene familias “limpias”. Esto parece relevante a la búsqueda de factores de riesgo para estos padecimientos, y uno posible (y probable), su *genoma*.

COMPARATIVA DE CO-MORBILIDAD EN FAMILIAS CON SORDERA NEUROSENSORIAL

TIPO de MORBILIDAD	No. de FAMS.	No. de PADECIMIENTOS	LINAJES AFECTADOS				SEXO		PARENTESCO			
			P	M	A	H	M	F	<3°	3°	2°	1°
ORGANICA	$n=51/115$ (0.44)	$n=48/48$ (1.00)	53	48	9	5	81	78	0	23	14	2
ESTRUCTURAL	$n=19/115$ (0.17)	$n=20/20$ (1.00)	7	5	1	10	11	14	0	9	0	0
AMBAS	$n=14/115$ (0.12)	$n=45/45$ (1.00)	25	12	3	11	33	32	1	14	27	16
NINGUNA	$n=26/115$ (0.23)	$n=0/0$ (1.00)	0	0	0	0	16	12	0	0	0	0
Seignora la genealogía	$N=5/115$ (0.04)	$n=5/5$ (1.00)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TODOS LOS GRUPOS:	$N=115/115$ (1.00)	$N=140/140$ (1.00)	53	48	9	5	81	78	2	23	87	18
SOLO ORGANICA EN:												
MICHOACAN	$n=6/22$ (0.27)	$n=9/22$ (0.41)	3	6	0	0	3	10	0	1	8	0
DURANGO	$n=13/30$ (0.33)	$n=14/30$ (0.47)	4	8	1	1	12	5	0	1	11	2
SONORA	$n=5/23$ (0.22)	$n=22/23$ (0.96)	12	19	2	0	26	20	0	5	27	5
COAHUILA	$n=4/15$ (0.27)	$n=7/15$ (0.47)	3	2	4	1	4	14	1	4	7	2
TAMAULIPAS	$n=9/18$ (0.50)	$n=13/18$ (0.72)	7	9	0	1	9	14	0	3	14	2
SOLO ORGANICA (Σ):	$N=37/117$ (0.32)	$n=65/117$ (0.56)	29	44	7	3	54	63	1	14	67	11
SOLO ESTRUCTURAL EN:												
MICHOACAN	$n=0/6$ (0.00)	$n=0/6$ (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DURANGO	$n=2/6$ (0.33)	$n=2/6$ (0.33)	0	1	0	1	2	0	0	0	1	1
SONORA	$n=1/3$ (0.33)	$n=1/1$ (1.00)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
COAHUILA	$n=1/5$ (0.20)	$n=1/1$ (1.00)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
TAMAULIPAS	$n=2/3$ (0.67)	$n=2/2$ (1.00)	1	1	0	0	1	2	0	1	1	0
SOLO ESTRUCTURAL (Σ):	$N=6/23$ (0.26)	$N=6/16$ (0.38)	2	3	0	1	5	2	0	2	2	2
ORGANICA Y ESTRUCTURAL EN:												
MICHOACAN	$n=5/28$ (0.18)	$n=15/28$ (0.54)	12	2	2	4	8	16	0	4	10	7
DURANGO	$n=4/29$ (0.14)	$n=12/29$ (0.41)	7	2	1	3	12	6	0	2	9	4
SONORA	$n=2/42$ (0.05)	$n=8/42$ (0.19)	1	4	0	3	6	3	1	2	4	3
COAHUILA	$n=2/20$ (0.10)	$n=8/20$ (0.40)	5	2	0	1	6	6	0	5	4	1
TAMAULIPAS	$n=1/21$ (0.05)	$n=2/21$ (0.10)	0	2	0	0	1	1	0	1	0	1
ORGANICA y ESTRUCTURAL(Σ):	$N=14/140$ (0.10)	$n=45/140$ (0.32)	25	12	3	11	33	32	1	14	27	16
NI ORGANICA NI ESTRUCTURAL EN:												
MICHOACAN	$n=5/22$ (0.23)	$n=0/$	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
DURANGO	$n=5/39$ (0.13)	$n=0/$	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
SONORA	$n=5/23$ (0.22)	$n=0/$	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0
COAHUILA	$n=6/14$ (0.43)	$n=0/$	0	0	0	0	3	4	0	0	0	0
TAMAULIPAS	$n=5/17$ (0.29)	$n=0/$	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
NO ORGANICA NI ESTRUCTURAL (Σ):	$N=26/115$ (0.23)	$n=0/$	0	0	0	0	16	12	0	0	0	0
TODOS LOS GRUPOS:	$N=115/115$	$N=140/140$ (1.00)	53	48	9	5	81	78	2	23	87	18

La única diferencia real e importante está entre las proporciones de familias “no-limpias” en Durango y Michoacán ($z=3.23$, $p<0.01$), como ya se había hecho notar. Así, la probable predisposición hereditaria para estos padecimientos co-mórbidos puede ser la misma al interior de cada estado e incluso la misma entre todos ellos salvo Michoacán y Sonora ¿con genomas más susceptibles o menos resistentes?

10.4.4. INMUNO-RESPUESTA A AGENTES DEL GRUPO TORCH

LISTADOS DE SEROTIPIFICACION vs. TORCH en CASOS DE SNSNS DE MICHOACAN

Reg.	Ig α-T. gondii		Ig α-CMV		Ig α-Rubeola		Puntaje IgG global	Relación	Género-edad/familia
	M	G (UI/ml)	M	G (UA/ml)	M	G (UI/ml)			
191	N	N ^a	N	N ^a	N	55.06 ^c	0+0+2= 2	Hijo	M-10m/69
199	N	N ^a	N	8.26 ^d	N	81.05 ^d	0+3+3= 6	Hijo	M-23m/¿?
139	N	N ^a	N	N ^a	N	95.62 ^d	0+0+3= 3	Hija	F-02/12
183	N	N ^a	N	3.36 ^c	N	83.38 ^d	0+2+3= 5	Hija	F-03/66
184	N	N ^a	N	0.51 ^b	N	104.77 ^d	0+1+3= 4	Hijo	M-03/67
193	N	N ^a	N	>10 ^e	N	82.05 ^d	0+4+3= 7	Hijo	M-03/70
146	N	N ^a	N	N ^a	N	30.20 ^b	0+0+1= 1	Hijo	M-04/14
188	N	N ^a	N	3.25 ^c	N	80.04 ^d	0+2+3= 5	Hijo	M-04/68
164	N	N ^a	N	N ^a	N	114.15 ^d	0+0+3= 3	Hijo	M-05/19
196	N	N ^a	N	5.64 ^d	N	50.33 ^c	0+3+2= 5	Hijo	M-05/71
163	N	N ^a	N	N ^a	N	38.44 ^c	0+0+2= 2	Hija	F-06/19
127	N	N ^a	N	>10 ^e	N	26.02 ^b	0+4+1= 5	Hijo	M-06/09
104'	N	N ^a	N	5.50 ^d	N	183.29 ^e	0+3+4= 7	Hijo	M-06/72
152	N	N ^a	N	N ^a	N	16.70 ^b	0+0+1= 1	Hija	F-07/16
107'	N	N ^a	N	0.04 ^a	N	67.35 ^d	0+0+3= 3	Hija	F-07/73
192	N	N ^a	N	6.34 ^d	N	145.20 ^e	0+3+4= 7	Hija	F-07/¿?
110	N	N ^a	N	1.45 ^c	N	50.84 ^c	0+2+2= 4	Hijo	M-07/04
135	N	N ^a	N	N ^a	N	80.70 ^d	0+0+3= 3	Hijo	M-08/11
185	N	N ^a	N	6.24 ^d	N	122.81 ^d	0+3+3= 6	Hijo	M-09/67
123	N	N ^a	N	N ^a	N	111.51 ^d	0+2+3= 5	Hija	F-18/08
115	N	N ^a	N	4.12 ^c	N	39.30 ^c	0+2+2= 4	Hija	F-¿?/06
120	N	N ^a	N	3.66 ^c	N	54.09 ^c	0+2+2= 4	Hija	F-¿?/07
158	N	N ^a	N	N ^a	N	72.25 ^d	0+0+3= 3	Hija	F-¿?/17
170	N	N ^a	N	N ^a	N	27.48 ^b	0+0+1= 1	Hija	F-¿?/21
171	N	N ^a	N	N ^a	N	51.28 ^c	0+0+2= 2	Hija	F-¿?/21
103	N	N ^a	N	N ^a	N	73.92 ^d	0+0+3= 3	Hijo	M-¿?/01
104	N	N ^a	N	2.21 ^c	N	30.79 ^b	0+2+2= 4	Hijo	M-¿?/02
108	N	N ^a	N	3.51 ^c	N	42.11 ^c	0+2+2= 4	Hijo	M-¿?/03
112	N	N ^a	N	3.42 ^c	N	51.26 ^c	0+2+2= 4	Hijo	M-¿?/05
131	N	N ^a	N	N ^a	N	36.20 ^b	0+0+1= 1	Hijo	M-¿?/10
143	N	N ^a	N	N ^a	N	40.21 ^c	0+0+2= 2	Hijo	M-¿?/13
150	N	N ^a	N	N ^a	N	50.63 ^c	0+0+2= 2	Hijo	M-¿?/15
160	N	N ^a	N	N ^a	N	15.79 ^b	0+0+1= 1	Hijo	M-¿?/18
167	N	N ^a	N	N ^a	N	137.73 ^e	0+0+4= 4	Hijo	M-¿?/20
103	N	N ^a	N	N ^a	N	73.92 ^d	0+0+3= 3	Hijo	M-¿?/01
Σ: 34	N	N ^a	N	2.51±3.026	N	68.90±39.599	0+42+81= 123	CASOS	F:11, M:5 EDADES:10/12 - 18
MICH.				C.V.: 121%		C.V.: 57%	3.62±1.792, 50%	C/ SNSNS	31 familias*

*: Las Familias Nos. 19, 21 y 67 hay dos afectados en cada una (F/M, F/F, M/M) y otros dos propositi F y M de 'otras' (¿?) familias. **: Familias completas (≥ 2 generaciones); se excluyen a dos propositi de quienes no se conocen datos de las familias.

NOTAS.- El remaque en gris oscuro en el cuadro del registro del participante, denota que en alguno de los agentes del grupo TORCH tiene una titulación máxima (TM). Los valores de las técnicas de laboratorio sugieren división en 4 estratos para *Toxoplasma gondii* (0/15/60/240) y valores significativos si ≥9.00 UI/ml; también 4 estratos para *Citomegalovirus* (0/0.4/1.0/10.0) y valores significativos si ≥0.50 AU/ml; finalmente, 4 estratos para *Rubeola* (0/15/60/200 UI/ml) y valores significativos si ≥15.00 UI/ml. En ningún participante hubo datos de infección/infestación actual. El Puntaje IgG global se refiere a la "disponibilidad" o proporción que cada persona tiene de acuerdo al puntaje de titulaciones, de padecer problemas por algún agente del grupo TORCH (causantes de sordera); o bien, la disponibilidad del agente (cada uno de ellos) hacia el huésped. Para PONDERAR la disponibilidad o las titulaciones de los anticuerpos de memoria (IgG) en conjunto (IgG α-T. gondii, IgG α-CMV e IgG α-Rubeola o Puntaje IgG global) que podría traducir desde su autocuidado hasta su exposición medioambiental (voluntaria o no), se adjudicó la siguiente puntuación para cada uno de los estratos, en cada uno de los grupos específicos anti-TORCH, CMV y Rubeola: "a"= 0 puntos; "b"= 1 punto; "c"= 2 puntos; "d"= 3 puntos; "e"= 4 puntos y "F"= 5 puntos. Así, la "calificación sumatoria" (c2) individual y por agente, va de cero (0) a catorce (14) puntos dado que para citomegalovirus (CMV) no hay categoría/ calificación de "5" (5+4+5=14).

LISTADOS DE SEROTIPIFICACION vs. TORCH en CASOS DE SNSNS DE DURANGO

Reg.	Ig α-T. gondii		Ig α-CMV		Ig α-Rubeola		Puntaje IgG global	Relación	Género-edad/familia
	M	G (UI/ml)	M	G (UA/ml)	M	G (UI/ml)			
211	N	23.26 ^b	N	N ^a	N	124.79 ^d	1+0+3= 4	Hija	F-15m/26
238*	N	N^a	N	5.94^d	N	150.24^e	0+3+4= 7	Hijo N-O*	M-03/36
214	N	67.40 ^d	N	N ^a	N	103.19 ^d	3+0+3= 6	Hija	F-03.8/27
207	N	N ^a	N	1.44 ^c	N	N ^a	0+2+0= 2	Hija	F-04/25
217*	N	53.40 ^c	N	N ^a	N	90.85 ^d	2+0+3= 5	Hija	F-04/32
221	N	N ^a	N	2.15 ^c	N	59.64 ^c	0+2+2= 4	Hija	F-04.3/33
210	N	40.67^c	N	>10.00^e	N	52.19^c	2+4+2= 8	Hijo	M-05/26
225	N	N ^a	N	N ^a	N	52.36 ^c	0+0+2= 2	Hijo	M-05/29
235	N	N ^a	N	0.76 ^b	N	55.35 ^c	0+1+2= 3	Hija	F-07/35
240	N	N ^a	N	1.59 ^c	N	48.59 ^c	0+2+2= 4	Hijo	M-07/28
219	N	N^a	N	>10.00^e	N	37.89^b	0+4+1= 5	Hijo	M-07.7/31
233	N	12.07^a	N	>10.00^e	N	60.77^d	0+4+3= 7	Hija	F-08/34
202	N	N ^a	N	5.12 ^d	N	86.99 ^d	0+3+3= 6	Hija	F-13/22
223	N	N ^a	N	2.97 ^c	N	42.45 ^c	0+2+2= 4	Hijo	M-16/30
228	N	N ^a	N	3.41 ^c	N	N ^a	0+2+0= 2	Hijo	M-25/23
204*	N	N^a	N	>10.00^e	N	151.79^e	0+4+5= 9	Hija/M/c*	F-26/24
205*	N	N^a	N	9.39^d	N	120.93^d	0+3+3= 6	Padre/caso*	M-37/36
Σ:17 DGO.	N	17.58±18.286 C.V.: 104%	N	4.40±4.039 C.V.: 92%	N	74.53±43.044 C.V.: 58%	8+36+40= 84 4.94±2.106, 43%	CASOS C/ SNSNS	F:9, M:8 15/12 - 37 15 familias

NOTAS.- El remarque en gris oscuro en el cuadro del registro del participante, denota que en *alguna* de los agentes del grupo TORCH tiene una titulación máxima. Los valores de las técnicas de laboratorio sugieren división en 4 estratos para *Toxoplasma gondii* (0/15/60/240) y valores significativos si ≥9.00 UI/ml). También 4 estratos para *Citomegalovirus* (0/0.4/1.0/10.0) y valores significativos si ≥0.50 AU/ml), y 4 estratos para *Rubeola* (0/15/60/200 UI/ml) y valores significativos si ≥15.00 UI/ml). El Puntaje IgG global se refiere a la "disponibilidad" o proporción de que cada persona tiene de acuerdo al puntaje de titulaciones, de padecer problemas por algún agente del grupo TORCH (causantes de sordera); o bien, la disponibilidad del agente (cada uno de ellos) hacia el huésped. Para PONDERAR la disponibilidad o las titulaciones de los anticuerpos de memoria (IgG) en conjunto (IgG α-T. gondii, IgG α-CMV e IgG α-Rubeola o Puntaje IgG global) que podría traducir desde su *autocuidado* hasta su *exposición medioambiental* (voluntaria o no), se adjudicó la siguiente puntuación para cada uno de los estratos, en cada uno de los grupos específicos anti-TORCH, CMV y Rubeola: "a"= 0 puntos; "b"= 1 punto; "c"= 2 puntos; "d"= 3 puntos; "e"= 4 puntos y "f"= 5 puntos. Así, la "calificación sumatoria" (c2) individual y por agente, va de cero (0) a catorce (14) puntos dado que para citomegalovirus (CMV) no hay categoría/ calificación de "5" (5+4=5-14). *Hijo N-O*: normo-oyente.

*: "Caso" especial: Miembro de una familia de 3 generaciones donde en F₁ ambos progenitores padecen SNSNS, no la abuela materna ni el hijo, que son N-O. *: Hipiroidismo; descartar Sx. Pendred o cromosomopatía (Muestra No. 217, Fam No. 32).

LISTADOS DE SEROTIPIFICACION vs. TORCH en CASOS DE SNSNS DE SONORA

Reg.	Ig α-T. gondii		Ig α-CMV		Ig α-Rubeola		Puntaje IgG global	Relación	Género y edad	Familia
	M	G (UI/ml)	M	G (UA/ml)	M	G (UI/ml)				
503	N	0.4 ^a	N	318.0 ^d	N	235.7 ^e	0+3+4= 7	Hijo	M-16	74
504	N	0.5 ^a	N	359.0 ^d	N	18.8 ^b	0+3+1= 4	Hijo	M-18	74
508	N	0.9 ^a	N	>459.0 ^f	N	52.3 ^c	0+5+2= 7	Hija	F-13	75
509	N	1.2 ^a	¿?	>459.0 ^f	N	165.8 ^d	0+5+3= 8	Hija	F-20	76
510	N	6.3 ^b	N	1.2 ^a	N	123.4 ^d	1+0+3= 4	Hijo	M-11	76
514	N	0.0/3.8 ^a	N	225.3 ^d	N	42.7/131.6 ^d	0+3+3= 6	Hijo	M-09	77
515	N	30.1/32.2 ^b	N	71.1 ^c	N	67.1/ 57.7 ^d	1+2+3= 6	MadreSNS	F-46	78
516	N	0.0 ^a	N	92.1 ^c	N	¿12.5?/12.4 ^b	0+2+1= 3	Hijo	M-13	79
532	N	0.3 ^a	N	1.7 ^a	N	26.0 ^c	0+0+2= 2	Hija	F-10	85
535	N	1.0 ^a	N	339.8 ^d	N	89.3 ^d	0+3+3= 6	Hijo	M-05	86
536	N	1.3 ^a	N	425.1 ^d	N	45.4 ^c	0+3+2= 5	Hijo	M-14	87
538	N	2.1 ^a	1.20	311.6 ^d	38.0	30.4 ^c	0+3+2= 5	Hija	F-09	88
541	N	0.6 ^a	N	424.7 ^d	N	130.8 ^d	0+3+3= 6	Hijo	M-3.5	89
543	N	0.8 ^a	N	244.2 ^d	N	36.2 ^c	0+3+2= 5	Hijo	M-14	90
546	N	0.0 ^a	N	211.3 ^d	N	50.5 ^d	0+3+3= 6	Hija	F-06	91
548	¿?	1.2 ^a	N	>459.0 ^f	N	57.0 ^d	0+5+3= 8	Hijo	M-12	92
Σ: 16 SON.	N	3.29±7.875 C.V.:239.4%	*	275.32±162.115 C.V.: 58.9%	*	78.96±62.327 C.V.: 78.9%	2+46+40= 88 5.56±1.672, 30.1%	CASOS C/ SNSNS	M: 10, F: 6 3.5 a 46 años	14 fams.
521	N	-	¿?	112.4 ^c	N	17.8 ^b	- +2+1= 3*	Hijo	M-09	81
523	N	-	1.63	114.1 ^c	N	16.8 ^b	- +2+1= 3*	Hija	F-16	82
524	N	-	N	83.2 ^c	N	79.9 ^d	- +2+3= 5*	Hija	F-21	83
528	N	¿?	N	245.9 ^d	N	16.6 ^b	- +3+1= 4*	Hija	F-09	84
SON.	N	N=16 21.72±69.957 C.V.:280.5%	**	N=20 248.04±157.220 C.V.:63.4%	*	N=20 69.72±59.849 C.V.:85.8%	N=20 2+54+47= 103 5.15±1.725, 33.5%	CASOS C/ SNSNS	N=11, F: 9 3.5 a 46 años	18 fams.

NOTAS.- El remarque en gris oscuro en el cuadro del registro del participante, denota que en *alguna* de los agentes del grupo TORCH tiene una titulación máxima (TM). Los valores de las técnicas de laboratorio sugieren división en 6 estratos para *Toxoplasma gondii* (0.1/9.6/46.0/113.0/234.0/469.6) y valores significativos si ≥5.00 UI/ml); también 6 estratos para *Citomegalovirus* (0.1/13.7/60.0/64.6/192.4/428.1) y valores significativos si ≥13.6 AU/ml); finalmente, 6 estratos para *Rubeola* (0.0/8.7/23.0/49.0/220.1/465.7 UI/ml) y valores significativos si ≥8.6 UI/ml). En n=4 participantes hubo datos de infección/ infestación actual (n=3 en CMV: #523, 538 -éste caso, tanto para CMV como para rubeola- en casos y #542 madre; y n=1 rubeola, ya mencionado). El Puntaje IgG global se refiere a la "disponibilidad" o proporción que cada persona tiene de acuerdo al puntaje de titulaciones, de padecer problemas por algún agente del grupo TORCH (causantes de sordera); o bien, la disponibilidad del agente (cada uno de ellos) hacia el huésped. Para PONDERAR la disponibilidad o las titulaciones de los anticuerpos de memoria (IgG) en conjunto (IgG α-T. gondii, IgG α-CMV e IgG α-Rubeola o Puntaje IgG global) que podría traducir desde su *autocuidado* hasta su *exposición medioambiental* (voluntaria o no), se adjudicó la siguiente puntuación para cada uno de los estratos, en cada uno de los grupos específicos anti-TORCH, CMV y Rubeola: "a"= 0 puntos; "b"= 1 punto; "c"= 2 puntos; "d"= 3 puntos; "e"= 4 puntos y "f"= 5 puntos. Así, la "calificación sumatoria" (c2) individual y por agente, va de cero (0) a catorce (14) puntos ya que en citomegalovirus (CMV) no hay "5" (5+4=5-14).

LISTADOS DE SEROTIPIFICACION vs. TORCH en CASOS DE SNSNS DE COAHUILA
(Torreón + Saltillo)

Reg.	Ig α-T. gondii		Ig α-CMV		Ig α-Rubeola		Puntaje IgG global	Relación	Género-edad/familia
	M	G (UI/ml)	M	G (UA/ml)	M	G (UI/ml)			
426	N	N ^a	1.32	2.31 ^c	N	56.65 ^c	0+2+2= 4	Hija	F-02m/60
438	N	N ^a	N	N ^a	N	20.01 ^b	0+0+1= 1	Hija	F-06m/63
434 [®]	N	N ^a	N	N ^a	N	N ^a	0+0+0= 0	Hija Gem. [®]	F-07m/64
431	N	N ^a	N	N ^a	N	143.35 ^e	0+0+4= 4	Hija	F-01.6/58
414	N	N ^a	N	1.83 ^c	N	53.63 ^c	0+2+2= 4	Hijo	M-07/55
440	N	N ^a	N	N ^a	N	160.37 ^e	0+0+4= 4	Hija	F-07/59
446	N	N ^a	N	1.94 ^c	N	89.05 ^d	0+2+3= 5	Hija	F-09/62
425	N	N ^a	N	5.87 ^d	N	118.11 ^d	0+3+3= 6	Tío M/caso	M-10/61
444	N	N ^a	N	2.35 ^c	N	115.80 ^d	0+2+3= 5	Hijo	M-13/65
410	N	N ^a	N	4.29 ^c	N	55.77 ^c	0+2+2= 4	Hija	F-18/55
412	N	N ^a	N	2.71 ^c	N	88.72 ^d	0+2+3= 5	Hija	F-19/55
403	N	N ^a	N	4.14 ^c	N	100.76 ^d	0+2+3= 5	Padre/caso	M-40/54
411	N	N ^a	N	2.86 ^c	N	75.59 ^d	0+2+3= 5	Padre/caso	M-42/55
405 [®]	N	>240.00 ^f	N	5.39 ^d	N	101.76 ^d	5+3+3=11	Madre/caso [®]	F-54/56
409 [®]	N	>240.00 ^f	N	7.93 ^d	N	57.98 ^c	5+3+2=10	Padre/caso [®]	M-56/57
407	N	N ^a	N	>10.00 ^e	N	31.40 ^b	0+4+1= 5	Hijo	M-57/53
408 [®]	N	N ^a	N	9.67 ^d	N	122.14 ^d	0+3+3= 6	Hijo [®]	M-57/57
423	N	N ^a	N	3.92 ^c	N	143.86 ^e	0+2+4= 6	Hijo	M-62/53
Σ:18 COAH.	N	34.28±75.024 C.V.: 219%	*	3.74±3.101 C.V.: 83%	N	86.08±43.413 C.V.: 50%	10+34+46=90 5.00±2.544,51%	CASOS C/ SNSNS	F:9, M:9 02/12 - 62 13 familias

NOTAS.- El remaque en gris oscuro [] en el cuadro del registro del participante, denota que en *alguna* de los agentes del grupo TORCH tiene una titulación máxima. Los valores de las técnicas de laboratorio sugieren división en 4 estratos para *Toxoplasma gondii* (0/15/60/240) y valores significativos si ≥9.00 UI/ml; también 4 estratos para *Citomegalovirus* (0/0.4/1.0/10.0) y valores significativos si ≥0.50 AU/ml; finalmente, 4 estratos para *Rubeola* (0/15/60/200 UI/ml) y valores significativos si ≥15.00 UI/ml. En ningún participante hubo datos de infección/ infestación actual. El puntaje IgG global se refiere a la "disponibilidad" (Disponib.) o proporción que cada persona tiene de acuerdo al puntaje de titulaciones, de padecer problemas por algún agente del grupo TORCH (causantes de sordera); o bien, la disponibilidad del agente (cada uno de ellos) hacia el huésped. Para PONDERAR la disponibilidad o las titulaciones de los anticuerpos de memoria (IgG) en conjunto (IgG α-T.gondii, IgG α-CMV e IgG α-Rubeola o Puntaje IgG global) que podría traducir desde su *autocuidado* hasta su *exposición medioambiental* (voluntaria o no), se adjudicó la siguiente puntuación para cada uno de los estratos, en cada uno de los grupos específicos anti-TORCH, CMV y Rubeola: "a"= 0 puntos; "b"= 1 punto; "c"= 2 puntos; "d"= 3 puntos; "e"= 4 puntos y "f"= 5 puntos. Así, la "calificación sumatoria" (Σ) individual y por agente, va de cero (0) a catorce (14) puntos dado que para citomegalovirus (CMV) no hay categoría/ calificación de "5" (5+4+5=14). Las familias Nos. 53, 55 y 57 tienen dos o más afectados de SNSNS; el resto (n=11 familias), solamente un caso. Todos estudiados. *: 'caso' especial.

LISTADOS DE SEROTIPIFICACION vs. TORCH en CASOS DE SNSNS DE TAMAULIPAS
(CIUDAD VICTORIA + TAMPICO – CIUDAD MADERO)

Reg.	Ig α-T. gondii		Ig α-CMV		Ig α-Rubeola		Puntaje IgG global	Relación	Género-edad/familia
	M	G (UI/ml)	M	G (UA/ml)	M	G (UI/ml)			
324	N	N ^a	N	4.74 ^c	N	46.40 ^c	0+2+2= 4	Hija	F-5m/43
307	N	N ^a	N	8.42 ^d	N	N ^a	0+3+0= 3	Hijo	M-01/38
314	N	N ^a	N	N ^a	N	43.55 ^c	0+0+2= 2	Hijo	M-01/40
317	N	N ^a	N	7.03 ^d	N	51.77 ^c	0+3+2= 5	Hija	F-02/41
333	N	N ^a	N	>10.00 ^e	N	97.48 ^d	0+4+3= 7	Hija	F-02/45
336	N	N ^a	N	>10.00 ^e	N	132.25 ^e	0+4+4= 8	Hija	F-02/46
304	N	N ^a	N	7.37 ^d	N	>200.00 ^f	0+3+5= 8	Hija	F-04/37
310	N	N ^a	N	5.97 ^d	N	125.48 ^d	0+3+3= 6	Hija	F-04/39
346	N	N ^a	N	3.50 ^c	N	78.70 ^d	0+2+3= 5	Hija	F-04/49
320 [®]	N	N ^a	N	7.38 ^b	N	14.90 ^a	0+1+0= 1	Hijo [®]	M-04/42
330	N	N ^a	N	2.78 ^c	N	119.61 ^d	0+2+3= 5	Hija	F-(04)/44
340	N	N ^a	N	6.80 ^d	N	146.70 ^e	0+3+4= 7	Hija	F-05/47
350	N	N ^a	N	6.29 ^d	N	139.14 ^e	0+3+4= 7	Hija	F-05/50
354	N	N ^a	N	8.22 ^d	N	186.69 ^e	0+3+4= 7	Hija	F-05/51
343 [®]	N	N ^a	N	4.08 ^c	N	134.06 ^e	0+2+4= 6	Hijo	M-05/48
326	N	N ^a	N	N ^a	N	62.70 ^d	0+0+3= 3	Hijo	M-05/43
Σ: 16 TAMPS.	N	N	N	5.90±3.069 C.V.: 52%	N	99.65±57.358 C.V.: 58%	0+38+46=30 5.25±2.145, 41%	CASOS C/ SNSNS	F:11, M:5 05/12 - 05 15 familias

*: La Familia No. 43 tiene dos miembros afectados (F/M) de SNSNS, > y < de 5 años.

NOTAS.- El remaque en gris oscuro [] en el cuadro del registro del participante, denota que en *alguna* de los agentes del grupo TORCH tiene una titulación máxima (TM). Los valores de las técnicas de laboratorio sugieren división en 4 estratos para *Toxoplasma gondii* (0/15/60/240) y valores significativos si ≥9.00 UI/ml; también 4 estratos para *Citomegalovirus* (0/0.4/1.0/10.0) y valores significativos si ≥0.50 AU/ml; finalmente, 4 estratos para *Rubeola* (0/15/60/200 UI/ml) y valores significativos si ≥15.00 UI/ml. En ningún participante hubo datos de infección/ infestación actual. El Puntaje IgG global se refiere a la "disponibilidad" o proporción que cada persona tiene de acuerdo al puntaje de titulaciones, de padecer problemas por algún agente del grupo TORCH (causantes de sordera); o bien, la disponibilidad del agente (cada uno de ellos) hacia el huésped. Para PONDERAR la disponibilidad o las titulaciones de los anticuerpos de memoria (IgG) en conjunto (IgG α-T.gondii, IgG α-CMV e IgG α-Rubeola o Puntaje IgG global) que podría traducir desde su *autocuidado* hasta su *exposición medioambiental* (voluntaria o no), se adjudicó la siguiente puntuación para cada uno de los estratos, en cada uno de los grupos específicos anti-TORCH, CMV y Rubeola: "a"= 0 puntos; "b"= 1 punto; "c"= 2 puntos; "d"= 3 puntos; "e"= 4 puntos y "f"= 5 puntos. Así, la "calificación sumatoria" (Σ) individual y por agente, va de cero (0) a catorce (14) puntos dado que para citomegalovirus (CMV) no hay categoría/ calificación de "5" (5+4+5=14). *: 'caso' especial.

10.4.5. MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE CASOS

10.4.5.1. MICHOACAN

No.	Muestra #	Fam. No.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN	c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	103	01	Mich.	A ₂	A ₂	R ₁	R ₁	Fy ^b	Fy ^b	-	-	c.35del G	
2.	110	04	Mich.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^b	Fy ^b	-	-	c.35del G	
3.	115	06	Mich.	O	O	R ₁	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	c.35del G	
4.	120	07	Mich.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35del G	
5.	150	15	Mich.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35del G	
6.	135	11	Mich.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35del G	Homo.
7.	131	10	Mich.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27	
8.	152	16	Mich.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27	Madre V27
9.	163	19	Mich.	B	O	r	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27/ 84	
10.	170	21	Mich.	O	O	R ₂	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27/ 84	Homo 27
11.	139	12	Mich.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27/ 84	PadreHomo27
12.	143	13	Mich.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	32/ 84	
13.	146	14	Mich.	A ₁	O	R ₁	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	84	
14.	104	02	Mich.	B	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	Wt	
15.	108	03	Mich.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^b	Fy ^b	-	-	Wt	
16.	112	05	Mich.	A ₁	O	r	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	Wt	
17.	123	08	Mich.	O	O	R ₂	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	Wt	
18.	127	09	Mich.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	Wt	
19.	157	17	Mich.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^b	-	-	Wt	
20.	160	18	Mich.	O	O	r	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	Wt	
21.	164	19	Mich.	O	O	r	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	Wt	
				A ₁ : 2	R ₁ : 22		Fy ^a : 25		c.35del G : 7				
				A ₂ : 2	R ₂ : 5		Fy ^b : 17		27 : 6				
N= 21				B: 2	R ₂ : 2				27/ 84 : 3				MICHOACAN
n= 21				O: 36	r: 13				32/ 84 : 1				[2 homos]
				¿?: 0	¿?: 0				44 : 0				
									84 : 1				
									Wt : 24				
									¿? : 0				
Σ : 42					Σ : 42		Σ : 42		Σ : 42				

PATZCUARO-TACAMBARO-CIENEGA

No.	Muestra #	Fam. No.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN	c.GJB2; p.	n	Observ.
7.	131	10	Mich.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27	
8.	152	16	Mich.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27	Madre V27
9.	163	19	Mich.	B	O	r	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27/ 84	
10.	170	21	Mich.	O	O	R ₂	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27/ 84	Homo 27
11.	139	12	Mich.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	27/ 84	PadreHomo27

10.4.5.2. DURANGO

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN	c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	210	26	Dgo.	O	O	R ₂	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27	Ha35del G
2.	214	27	Dgo.	A ₂	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27	
3.	221	33	Dgo.	A ₁	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27/ 84	
4.	235	35	Dgo.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^b	Fy ^b	-	-	27/ 84	
5.	202	22	Dgo.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84	
6.	228	23	Dgo.	A ₁	A ₁	R ₁	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	84	HaNO35del G
7.	204	24	Dgo.	A ₂	B	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84	
8.	205	36	Dgo.	B	O	R ₂	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	84	HjoNO 35delG
9.	207	25	Dgo.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84	
10.	225	29	Dgo.	O	O	R ₂	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84	
11.	223	30	Dgo.	A ₁	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	84	
12.	219	31	Dgo.	A ₁	O	R ₁	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	84	
13.	217	32	Dgo.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	84	
14.	233	34	Dgo.	B	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84	
15.	240	28	Dgo.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^b	Fy ^b	-	-	31/ 84	
				A ₁ : 5	R ₁ : 16		Fy ^a : 16		c.35del G : (2)				
				A ₂ : 2	R ₂ : 6		Fy ^b : 14		27 : 2				
N= 15				B: 3	R ₂ : 3				27/ 84 : 2				DURANGO
n= 15				O: 20	r: 5				31/ 84 : 1				[0 homos]
				¿?: 0	¿?: 0				44 : 0				
									84 : 10				
									Wt : 15				
									¿? : 0				
Σ : 30					Σ : 30		Σ : 30		Σ : 30				

DURANGO (CIUDAD)

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN	c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	210	26	Dgo.	O	O	R ₂	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27	Ha35del G
2.	214	27	Dgo.	A ₂	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27	

10.4.5.3. COAHUILA

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN		c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	401	53	Coah.	O	O	-	-	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35del G		
2.	402	54	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	c.35del G		
3.	410	55	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35G>A		HAD
4.	403	56	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	c.35G>A		HAD
5.	409	57	Coah.	O	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		
6.	440	59	Coah.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		
7.	446	62	Coah.	O	O	R ₂	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		
8.	438	63	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		Madre 27
9.	434	64	Coah.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		Hnagem 27
10.	426	60	Coah.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^a	-	-	NO GENOT.		
11.	425	61	Coah.	-	-	-	-	-	-	-	-	NO GENOT.		
12.	444	65	Coah.	O	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	NO GENOT.		
												c.35del G :	1	
												c.35G>A :	2	
												27 :	5	
												27/ 84 :	0	
												31/ 84 :	0	
												44 :	0	
												84 :	0	
												Wt :	10	
												¿? :	6	
												Σ :	24	
N= 12	n= 12	Coah.	A ₁ : 4	R ₁ : 5	Fy ^a : 14									COAHUILA
			A ₂ : 0	R ₂ : 1	Fy ^b : 8									[0 homos]
			B: 0	R ₂ : 1										
			O: 18	r: 1										
			¿?: 2	¿?: 16	¿?: 2									
Σ : 24			Σ : 24	Σ : 24	Σ : 24									

TORREON (LA LAGUNA):

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN		c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	401	53	Coah.	O	O	-	-	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35del G		
2.	402	54	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	c.35del G		
3.	410	55	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^a	-	-	c.35del G		HAD
4.	403	56	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	c.35del G		HAD
5.	409	57	Coah.	O	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		

SALTILLO

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN		c.GJB2; p.	n	Observ.
6.	440	59	Coah.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		
7.	446	62	Coah.	O	O	R ₂	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		
8.	438	63	Coah.	A ₁	O	-	-	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		Madre 27
9.	434	64	Coah.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27		Hnagem 27

10.4.5.4. TAMAULIPAS

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN		c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	324	43	Tamps.	A ₂	B	R ₂	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	c.35del G		
2.	350	50	Tamps.	A ₁	O	R ₁	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	c.35del G		
3.	304	37	Tamps.	O	O	R ₂	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	27/31/84		
4.	320	42	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27/31/84		
5.	317	41	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	31/ 84		
6.	343	48	Tamps.	O	O	R ₂	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	31/ 84		
7.	346	49	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	31/ 84		
8.	336	46	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	31/ 84		
9.	354	51	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	31/ 84		
10.	326	43	Tamps.	A ₂	B	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	31/ 84		
11.	333	45	Tamps.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	44/31/84		Stop
12.	307	38	Tamps.	O	O	r	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	84		
13.	310	39	Tamps.	A ₁	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84		
14.	314	40	Tamps.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84		
15.	330	44	Tamps.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^b	-	-	84		
16.	340	47	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	Wt		
												c.35del G :	2	
												27 :	2	
												27/ 84 :	0	
												31/ 84 :	9	
												44 :	1	
												84 :	4	
												Wt :	14	
												¿? :	0	
												Σ :	32	
N= 16	n= 15	Tamps.	A ₁ : 2	R ₁ : 13	Fy ^a : 18									TAMAULIPAS
			A ₂ : 2	R ₂ : 5	Fy ^b : 14									[0 homos]
			B: 2	R ₂ : 3										
			O: 26	r: 11										
			¿?: 0	¿?: 0										
Σ : 32			Σ : 32	Σ : 32	Σ : 32									

CIUDAD VICTORIA

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN		c.GJB2; p.	n	Observ.
1.	324	43	Tamps.	A ₂	B	R ₂	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	c.35del G		
3.	304	37	Tamps.	O	O	R ₂	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	27/31/84		
4.	320	42	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	27/31/84		
5.	317	41	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	31/ 84		
8.	336	46	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	31/ 84		
10.	326	43	Tamps.	A ₂	B	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^b	-	-	31/ 84		
11.	333	45	Tamps.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	31/44/84		Stop
12.	307	38	Tamps.	O	O	r	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	84		
13.	310	39	Tamps.	A ₁	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84		
14.	314	40	Tamps.	O	O	R ₁	R ₂	Fy ^a	Fy ^a	-	-	84		
15.	330	44	Tamps.	O	O	R ₁	R ₁	Fy ^a	Fy ^b	-	-	84		

TAMPICO - CIUDAD MADERO

No.	Mtra.	Fam.	Proced.	ABO		Rh		Fy		MN	c.GJB2; p.	n	Observ.
				A ₁	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b				
2.	350	50	Tamps.								c.35delG		
6.	343	48	Tamps.	O	O	R ₂	r	Fy ^b	Fy ^b	-	-	31/ 84	
7.	346	49	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	31/ 84	
9.	354	51	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^b	-	-	31/ 84	
16.	340	47	Tamps.	O	O	R ₁	r	Fy ^a	Fy ^a	-	-	Wt	

10.4.5.5. PACIENTES SERVICIO de GENETICA Hospital General de México (SG-HGM)

Pte.	Residencia	Alelo	Péptido	Alelo	Péptido
1.	Edo. de México	c.101 T>C	p.M34T	Wt	Normal
2.	Chihuahua	c. 79 G>A	p.V27I	Wt	Normal
3.	Guanajuato	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
4.	Querétaro	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
5.	Distrito Federal	c.57 C>A	p.S19R	Wt	Normal
6.	Distrito Federal	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
7.	Sinaloa	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
8.	Sinaloa	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
9.	Edo. de México	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
10.	Distrito Federal	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
11.	Distrito Federal	c.188T>C	p.V63A	Wt	Normal
12.	Edo. de México	c. 79 G>A	p.V27I	Wt	Normal
13.	Distrito Federal	Wt	Normal	Wt	Normal
14.	Edo. de México	Wt	Normal	Wt	Normal
15.	Distrito Federal	Wt	Normal	Wt	Normal
16.	Edo. de México	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal

Pte.	Residencia	Alelo	Péptido	Alelo	Péptido
17.	Distrito Federal	Wt	Normal	Wt	Normal
18.	Distrito Federal	c. 79 G>A	p.V27I	Wt	Normal
19.	Edo. de México	Wt	Normal	Wt	Normal
20.	Distrito Federal	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
21.	Edo. de México	Wt	Normal	Wt	Normal
22.	Edo. de México	c.35delG	p. frameshift	c.35delG	p. frameshift
23.	Distrito Federal	Wt	Normal	Wt	Normal
24.	Edo. de México	Wt	Normal	Wt	Normal
25.	Distrito Federal	Wt	Normal	Wt	Normal
26.	Distrito Federal	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
27.	Edo. de México	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
28.	Distrito Federal	c.57G>A	p.S19R	Wt	Normal
29.	Edo. de México	c.139 G>T	p. frameshift	Wt	Normal
30.	Distrito Federal	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal
31.	Distrito Federal	c.35delG	p. frameshift	Wt	Normal

n=15	c. 35 de IG, p. frameshift	Nos. 3, 4, 6-10, 16, 20, 22, 26, 27, 30, 31
n= 3	c. 79 G > A, p.V84M	Nos. 2, 12, 18
n= 2	c. 57 C > A, p.S19R	Nos. 5, 28

n= 1	c.101 T > C, p.M34T	No. 1
n= 1	c.139 G > T, p.E47*	No. 29
n= 1	c.188 T > C, p.V63A	No. 11
n=39	Wild type (Wt) o silvestre	Nos. 1-8, 11-21, 23-31

10.4.5.6. FAMILIAS Y CASOS RECLUTADOS Y GENOTIPIFICADOS^{GJB}

ENTIDAD FEDERATIVA	FAMILIAS		CASOS		RESULTADOS DE LAS PERSONAS		
	RECLUTADAS	ESTUDIADAS	RECLUTADOS	ESTUDIADOS	C/ MUTACION	S/ MUTACION	No Tipif./ dudosos
MICHOACAN	29	21/ 29	35	21/ 35	13/ 21 (0.62)	8/ 21 (0.38)	0/ 21 (0.00)
SONORA	21	0/ 21	21	0/ 21	n.s.	n.s.	21/ 21 (1.00)
DURANGO	15	15/ 15	16	15/ 16	15/ 15 (1.00)	0/ 15 (0.00)	0/ 15 (0.00)
COAHUILA	13	12/ 13	21	12/ 21	9/ 12 (0.75)	0/ 12 (0.00)	3/ 12 (0.25)
TAMAULIPAS.	17	16/ 17	16	16/ 16	15/ 16 (0.94)	1/ 16 (0.06)	0/ 16 (0.00)
Sub-total:	95	64/ 95	109	64/109	52/ 64 (0.81)	9/ 64 (0.14)	3/ 64 (0.05)
SG – HGM*	31	31/ 31	31	31/ 31	22/ 31 (0.71)	9/ 31 (0.29)	0/ 31 (0.00)
TOTALES	126	95/126	140	95/140	74/ 95 (0.78)	18/ 95 (0.19)	3/ 95 (0.03)

^{GJB}: Genotipificación para los genes GJB2 y GJB6. *SG-HGM: Servicio de Genética del Hospital General de México SSA.

10.4.5.7. FRECUENCIAS Y TIPO DE MUTACIONES ALELICAS POR REGIONES PROTEICAS

ENTIDAD FEDERATIVA	CASOS/ FAMS.	n' ALELOS	MUTACIONES EN EL GEN GJB2										DIMUTACION [p.31/p.84]	Wt	
			c.35 delG	c.35 G>A	c.57 C>A	c.79 G>A	c.91 T>A	c.94 C>A	c.101 T>C	c.132 G>A	c.139 G>T	c.188 T>C			c.250 G>A
			p.f.s	p.G12D	p.S19R	p.V27I	p.F31I	p.R32S	p.M34T	p.W44*	p.E47*	p.V63A			p.V84M
Michoacán	21	42	12	-	-	7	-	1	-	-	-	-	5	-	17
Sonora	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Durango	15	30	3	-	-	5	1	-	-	-	-	-	13	[1]	8
Coahuila	12	24	8	2	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	7
Tamaulipas	16	32	3	-	-	2	9	-	-	1	-	-	17	[9]	0
Sumatoria:	64	128	26	2	-	21	10	1	-	1	-	-	35	[10]	32
Props.	0.67	0.203	0.016	0.000	0.164	0.078	0.008	0.000	0.008	0.000	0.000	0.273	[0.078]	0.250	
SG - HGM	31	62	15	-	2	3	-	-	1	-	1	1	-	-	39
Props.	0.33	0.242	-	0.032	0.048	-	-	0.016	0.000	0.016	0.016	0.000	0.000	0.000	0.639
TODOS:	95	190	41	2	2	24	10	1	1	1	1	1	35	[10]	71
Props.	1.000	0.216	0.011	0.011	0.126	0.053	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.184	[0.053]	0.374

REGIONES PROTEICAS DE LA CONEXINA 26: IC1 TM1 EC1 TM2

SG – HGM: Servicio de Genética del Hospital general de Méxio 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA. Wt: 'Wild type'; alelos silvestres o sin mutación

10.4.6. MARCADORES GENETICOS Y GENOTIPIFICACION DE CONTROLES

Reg.	Tipo	Sexo	Edad	O.F.	Hijos	Vive con	Lugar de Nacimiento	Ancestros Paternos	Ancestros Maternos
CR001	D	M	27	2/2	0	Solo	Morelia	Michoacán	Michoacán
CR002	A	M	23	3/3	0	Padres	Morelia	Michoacán	Michoacán
CR005	O	M	40	5/5	2	Familia	Morelia	España Sefaraditas	España
CR014	A	F	15	1/3	0	Padres	Morelia	Dto. Fed.	Durango V. Juárez
CR017	A	F	17	3/5	0	Padres	Morelia	Michoacán	Tierra Caliente
CR018	A	M	20	1/2	0	Solo	Morelia	Zitácuaro Edomex	Tuxpan Mich.
CR020	A	M	23	3/3	1	Padres	Morelia	¿?	Quiroga
CR021	A	M	16	1/3	0	Padres	Morelia	Dto. Fed.	Sierra Mich.
CR023	A	M	16	3/3	0	Padres	Morelia	Quiroga	Apatzingán
CR026	A	M	15	2/2	0	Padres	Morelia	España	Francia
CR028	A	M	21	5/5	0	Familia	Morelia	Ote. Michoacán	Ote. Michoacán
CR029	A	F	15	3/3	0	Padres	Morelia	México	Venezuela México
CR033	A	F	15	3/3	0	Padres	Morelia	Morelia	Morelia
CR037	A	M	16	1/3	0	Padres	Morelia	Huetamo	Morelia
CR046	A	F	19	6/6	0	Padres	Morelia	Tamaulipas	Michoacán
CR062	A	M	19	2/2	0	Padres	Morelia	Mich.Gto.	Mich. Dto. Fed.
CR064	D	M	37	11/11	1	Familia	Morelia	Tangancícuaro	Huaniqueo
CR065	A	F	26	4/4	0	Padres	Morelia	No sé	Ario de Rosales
CR069	A	M	22	2/3	0	Padres	Morelia	Tzitzio	Arteaga
CR073	O	F	18	1/3	0	Padres	Morelia	México	México
CR075	O	M	47	4/4	3	Familia	Morelia	Michoacán	Michoacán
CR077	O	M	16	2/3	0	Padres	Morelia	Michoacán	Michoacán
CR080	D	F	45	5/5	0	Solo	Morelia	Mich. Gto.	Mich. Gto.
CR081	O	M	57	5/6	0	Solo	Morelia	Huandacareo	León Gto.
CR091	D	M	57	7/7	5	Familia	Morelia	Morelia	Morelia
CR105	A	F	21	3/6	0	No fam	Morelia	Guerrero Dto. Fed	Dto. Fed.
CR106	A	F	22	3/3	0	Padres	Morelia	Tlax.Mich. España	Qro. Mich.
CR108	A	M	17	1/2	0	Padres	Morelia	No sé	No sé
CR006	A	M	18	1/1	0	Padres	Uruapan	Michoacán	Michoacán
CR022	A	M	20	5/5	0	Padres	Uruapan	No sé	No se
CR036	A	F	20	1/4	0	No fam	Uruapan	Uruapan	Uruapan
CR044	A	M	21	4/4	0	Familia	Uruapan	Meseta P.	Meseta P.
CR051	A	M	20	1/2	0	No fam	Uruapan	Uruapan	Uruapan
CR011	A	M	24	4/4	0	No fam	Sicuicho	Michoacán	Michoacán
CR054	A	M	22	2/3	0	Padres	Coeneo	Michoacán	Michoacán
CR072	A	M	20	2/2	0	No fam	Peribán	Peribán	Peribán
CR074	A	M	19	2/3	0	Padres	Zamora	TarejeroCoeneo	Tarejero
CR066	A	F	21	3/3	0	Familia	Zitácuaro	México	México
CR027	A	M	24	2/2	0	Solo	Apatzingán	No sé	No se
CR056	A	M	24	¿?	0	Solo	L. Cárdenas	-	-
CR042	A	M	21	1/2	0	Padres	Michoacán	España Italia México	México
CR078	O	F	31	3/4	(1)	Padres	Michoacán	Mich. Gto.	Edo. Mex.Gto.
CR079	O	F	¿?	1/3	2	No fam	Michoacán	Dto. Fed.	Dto. Fed.
CR008	A	F	24	1/2	0	Sola	Hermosillo	Sonora Sinaloa	Sonora CostaRica
CR043	A	M	16	1/2	0	No fam	Cd. Obregón	Sonora	Sonora
CR063	A	F	22	2/2	0	Solo	Cd. Obregón	La Paz BCS	Chihuahua
CR109	A	M	17	3/3	0	No fam	Sonora	Cd.Obr. ChínipasChih.	Colima Nayarit
CR007	A	M	24	¿?	0	Solo	Chihuahua	Chihuahua	Chih.España Líbano
CR034	A	F	21	2/2	0	Solo	Chihuahua	Dto. Fed. Veracruz	Sonora
CR004	D	M	48	7/7	0	No fam	Torreón	Europa América	Coahuila Europa
CR059	A	F	23	2/2	0	Familia	Torreón	Torreón Ags.	Oaxaca
CR070	A	F	19	2/3	0	No fam	Torreón	Durango	Coahuila
CR038	A	F	15	5/5	0	Solo	Cd. Victoria	Tampico	Cd. Victoria
CR052	A	M	21	1/3	0	Padres	Cd. Mante	Villa Casas Tamps.	Padilla, Tamps.
CR015	A	M	18	1/1	0	Solo	Tampico	No sé	Japón España
CR019	A	M	17	2/3	0	No fam	Tampico	Tuxpan Ver.	Tampico
CR047	A	M	23	1/1	0	No fam	Mazatlán	No sé	No sé
CR009	A	M	25	1/1	0	No fam	Zacatecas	Zacatecas	Zacatecas
CR071	D	M	43	7/7	2	Familia	Zacatecas	Guanajuato	Guanajuato
CR055	A	M	19	3/3	0	Solo	Aguascalientes	Aguascalientes	Dto. Fed.
CR016	A	F	16	1/3	0	No fam	Sn. Luis P.	S.L.P.	U.S.A.
CR060	A	M	21	2/4	0	Familia	Colima	Sur de México	Sur de México
CR040	A	M	19	1/3	0	Familia	Guadalajara	Michoacán	Michoacán
CR068	A	F	30	3/3	0	No fam	Guadalajara	Aguascalientes	Nayarit
CR039	A	F	20	1/1	0	No fam	León	La Piedad	Moroleón
CR048	A	M	21	2/4	0	Padres	Moroleón	No sé	No sé
CR035	A	F	19	2/2	0	Padres	Ecatepec	Michoacán	Michoacán
CR003	D	M	42	3/3	1	Familia	Dto. Fed.	P.Vasco Portugal	Portugal América
CR010	A	F	21	3/3	0	Familia	Dto. Fed.	Oaxaca	Gto.Mérida
CR013	A	M	18	1/1	0	Solo	Dto. Fed.	Norte del país	Norte del país
CR024	A	F	23	2/4	0	Padres	Dto. Fed.	Oaxaca Veracruz	España Mich.
CR025	O	F	28	1/3	0	Familia	Dto. Fed.	España	México
CR031	A	M	16	1/1	0	Solo	Dto. Fed.	Edomex	Dto. Fed.
CR045	A	M	23	2/2	0	Solo	Dto. Fed.	Los Reyes Zirahuén	CondébaroUruapan
CR061	A	M	23	1/2	0	Solo	Dto. Fed.	México	España México
CR104	A	M	19	2/2	0	No fam	Dto. Fed.	Mexicano	Mexicano Español
CR053	A	M	19	4/4	0	No fam	Chilpancingo	Guerrero	Guerrero
CR058	A	F	18	4/7	0	Padres	Guerrero	Michoacán	Michoacán
CR067	A	M	23	3/3	0	Solo	Salina Cruz	Oaxaca	Oaxaca
CR049	A	F	22	2/5	0	Familia	Chiapas	Chiapas	Chiapas
CR103	D	M	26	1/4	0	Familia	Chiapas	Chiapas	Chiapas
CR107	A	M	16	3/4	0	Familia	Sn.Cristóbalde Las Casas	Chiapas	Chiapas
CR012	A	M	18	2/2	0	No fam	Argentina	Polonia Rusia	Lituania, R. Checa

TIPO: D (docente), A (alumno), O (otro); O.F.: Orden en la familia (p.e. 4/7, el 4º de 7 hermanos), etc.

10.4.6.1. GENOTIPOS Y AUDIOMETRIAS EN LOS CONTROLES

Deben ratificarse y completarse las genotipificaciones en *GJB2* y *GJB6* de los controles (en controles originarios de Sonora, Durango, Coahuila, Tamaulipas, Michoacán y DF no hubo indicios de mutaciones). La tipificación en marcadores genéticos de los Sistemas ABO, Rh-Hr, Lectina H y Duffy mostraron algunos homocigotos, quienes, a la prueba de la **agudeza auditiva**, pues pese al ruido y no uso de audífonos, la mengua en decibeles es mínima. Por ello, se tomaron n=14 participantes **especiales** dadas estas características y otros tantos “pares” a ellos (Cuadro No. 10.2.5.7.) Los *homocigotos* en tres sistemas sanguíneos (ABO, Rh-Hr y Duffy) hay diestros, zurdos y ambidiestros; su agudeza auditiva promedio es igual en ambos oídos (con el doble de variación izquierda) y mejor que *pares* y todos los demás, pero sin diferencias significativas ($t_{pareada} = 1.46$ y 1.63 para O.D. e I. vs. $t_{CRIT, 89f} = 2.31$ y $t_{pareada} = 1.37$ y 1.18 para O.D. e I.; $t_{CRIT, 369f} = 2.03$).

LISTADO DE PARTICIPANTES CONTROLES ESPECIALES y PARES, CARACTERÍSTICAS Y GENOTIPOS

Reg.	Edad	Tipos	Lado	Instrumento	Audífonos	O.D.	O.I.	ABO	Rh	H	Duffy
CR015	M18	A-B2	I	Composición	Esporádico	10	10	A ₁	R ₁ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^a
CR051	M20	A-B3	D	Composición	SI	15	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR003	M42	D-PG	D	Comp./Piano	NO	5	5	A ₂	R ₁ R ₁	+	Fy ^a /Fy ^a
CR043	M16	A-B1	D	Comp./Piano	SI	10	15	O	r'r''	++++	Fy ^b /Fy ^b
CR029	F15	A-Pr	D	Piano	SI	0	10	A ₁	R ₁ r	-	Fy ^b /Fy ^b
CR013	M18	A-B3	D	Piano	SI	10	15	O	r r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR012	M18	A-B3	I	Guitarra	SI	10	10	A ₂	R ₁ R ₁	+	Fy ^a /Fy ^b
CR055	M19	A-L2	D	Guitarra	NO	15	5	A ₁	R ₁ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^b
CR099	M26	A-B3	I	Violín	NO	15	20	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^a
CR017	F17	A-B2	D	Guitarra	SI	15	15	O	R ₂ r	++++	Fy ^b /Fy ^b
CR023	M16	A-B1	A	Flauta	Esporádico	5	10	O	R ₁ r	++++	Fy ^b /Fy ^b
CR065	F26	A-L3	D	Canto	NO	5	15	B	R ₁ R ₂	++	Fy ^a /Fy ^b
CR072	M20	A-B2	¿?	Clarinete	SI	5	10	O	R ₁ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR074	M19	A-B1	D	Saxofón	SI	15	10	O	R ₁ r	++++	Fy ^b /Fy ^b
s/#	M21	A-L3	I	Trompeta	NO	5	25	-	-	-	-
CR044	M21	A-B1	D	Clarit./Tromp	SI	15	15	A ₂	R ₁ R ₂	+	Fy ^a /Fy ^b
CR063	F22	A-B1	A	Percusión	NO	10	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^a
CR049	F22	A-L1	D	Percusión	SI	15	15	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^b /Fy ^b
CR006	M18	A-B1	D	Canto	NO	5	10	O	R ₂ r	++++	Fy ^b /Fy ^b
CR022	M20	A-B2	D	Canto	NO	10	15	A ₁	R ₁ R ₂	-	Fy ^b /Fy ^b
CR040	M19	A-B2	D	Canto	SI	10	0	O	r r	++++	Fy ^a /Fy ^a
CR036	F20	A-B2	D	Canto	SI	15	15	A ₂	R ₁ r	+	Fy ^a /Fy ^b
CR107	M04	O	A	NINGUNO	NO	15	15	O	R ₁ R ₂	++	Fy ^a /Fy ^b
CR108	M05	O	D	Ninguno	NO	20	15	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^b /Fy ^b
CR104	F11	O	D	NINGUNO	NO	5	10	O	R ₁ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^a
CR105	F17	O	D	Ninguno	NO	10	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR113	M10	O	D	NINGUNO	NO	5	5	A ₁	R ₂ R ₂	-	Fy ^b /Fy ^b
CR109	M13	O	D	Ninguno	NO	15	10	O	R ₁ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
n=14 casos espec.	M:11;F:3	D:1, A:10, O:3	D:6, I:4, A:3, ¿?:1	≠: 9; N: 5	Sí:4; No: 10	7.5 ± 4.27 CV=57%	11.1 ± 6.26 CV=56%	A ₁ : 3 A ₂ : 2 B: 0 O: 8 ¿?: 1	R ₁ :14 R ₂ : 7 R ₁ : 0 r: 5 r': 0 r'': 0 ¿?:2	-:4 +:2 ++:0 ++++:8	Fy ^a : 15 Fy ^b : 11 ¿?: 2
n=14 pares	M: 9;F:5	A: 11, O: 3	D:14	≠: 8; N: 6	Sí: 8; No: 6	13.2 ± 3.72 CV=28%	13.6 ± 3.06 CV=23%	A ₁ : 2 A ₂ : 2 B: 1 O: 9 ¿?: 0	R ₁ :11 R ₂ : 9 R ₁ : 1 r: 5 r': 1 r'': 1 ¿?:0	-:2 +:2 ++:1 ++++:8 ¿?:1	Fy ^a : 13 Fy ^b : 15 ¿?: 0
N=28 controles	M:20; F: 8	D:1, A:21, O:6	D:20, I:4, A:3, ¿?:1	≠:10; N: 6	Sí: 12 No: 16	10.4 ± 4.89 CV=47%	12.3 ± 4.99 CV=41%	A ₁ : 5 A ₂ : 4 B: 1 O: 17 ¿?: 1	R ₁ :25 R ₂ :16 R ₁ : 1 r: 10 r': 1 r'': 1 ¿?:2	-:6 +:4 ++:1 ++++:16 ¿?:1	Fy ^a : 28 Fy ^b : 26 ¿?: 2

GENERO y EDAD (p.e., M10, F17 es masculino de 10 años, femenino de 17 años, etc.); TIPO y ESCOLARIDAD (p.e., D-PG, A-B1, A-L3 son docente con posgrado, alumno de 1º de bachillerato, alumno de 3º de licenciatura, etc.); LADO DOMINANTE (p.e., D, I, A son derecho, izquierdo, ambos, etc.); Rh se refiere a los haplotipos R₁, R₂, R₂, r, r', r'', etc., etc.

10.4.7. ESTADO HOMOCIGOTICO Y 'PERFECTA' AUDICION

LISTADO DE PARTICIPANTES **CONTROLES ESPECIALES** y **PARES**, CARACTERISTICAS Y GENOTIPOS

Reg.	Edad	Tipos	Lado	Instrumento	Audifonos	O.D.	O.I.	ABO	Rh	H	Duffy
CR015	M18	A-B2	I	Composición	Esporádico	10	10	A ₁	R ₁ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^b
CR051	M20	A-B3	D	Composición	SI	15	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR003	M42	D-PG	D	Comp./Piano	NO	5	5	A ₂	R ₁ R ₁	+	Fy ^a /Fy ^b
CR043	M16	A-B1	D	Comp./Piano	SI	10	15	O	r'r''	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR029	F15	A-Pr	D	Piano	SI	0	10	A ₁	R ₁ r	-	Fy ^a /Fy ^b
CR013	M18	A-B3	D	Piano	SI	10	15	O	r r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR012	M18	A-B3	I	Guitarra	SI	10	10	A ₂	R ₁ R ₁	+	Fy ^a /Fy ^b
CR055	M19	A-L2	D	Guitarra	NO	15	5	A ₁	R ₂ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^b
CR099	M26	A-B3	I	Violín	NO	15	20	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR017	F17	A-B2	D	Guitarra	SI	15	15	O	R ₂ r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR023	M16	A-B1	A	Flauta	Esporádico	5	10	O	R ₁ r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR065	F26	A-L3	D	Canto	NO	5	15	B	R ₁ R ₂	++	Fy ^a /Fy ^b
CR072	M20	A-B2	¿?	Clarinete	SI	5	10	O	R ₁ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR074	M19	A-B1	D	Saxofón	SI	15	10	O	R ₁ r	++++	Fy ^a /Fy ^b
s/#	M21	A-L3	I	Trompeta	NO	5	25	-	-	-	-
CR044	M21	A-B1	D	Clarit./Tromp	SI	15	15	A ₂	R ₁ R ₂	+	Fy ^a /Fy ^b
CR063	F22	A-B1	A	Percusión	NO	10	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR049	F22	A-L1	D	Percusión	SI	15	15	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR006	M18	A-B1	D	Canto	NO	5	10	O	R ₂ r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR022	M20	A-B2	D	Canto	NO	10	15	A ₁	R ₁ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^b
CR040	M19	A-B2	D	Canto	SI	10	0	O	r r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR036	F20	A-B2	D	Canto	SI	15	15	A ₂	R ₁ r	+	Fy ^a /Fy ^b
CR107	M04	O	A	NINGUNO	NO	15	15	O	R ₁ R ₂	++	Fy ^a /Fy ^b
CR108	M05	O	D	Ninguno	NO	20	15	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR104	F11	O	D	NINGUNO	NO	5	10	O	R ₁ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR105	F17	O	D	Ninguno	NO	10	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR113	M10	O	D	NINGUNO	NO	5	5	A ₁	R ₂ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^b
CR109	M13	O	D	Ninguno	NO	15	10	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
n=14 casos espec.	M:11;F:3	D:1, A:10, O:3	D:6, I:4, A:3, ¿?:1	#: 9; N: 5	Sí:4; No: 10	7.5 ± 4.27 CV=57%	11.1 ± 6.26 CV=56%	A ₁ : 3 A ₂ : 2 B: 0 O: 8 ¿?: 1	R ₁ :14 R ₂ : 7 R ₁ : 0 r: 5 r': 0 r'': 0 ¿?: 2	-4 +2 +++0 8	Fy ^a : 15 Fy ^b : 11 ¿?: 2
n=14 pares	M: 9;F:5	A: 11, O: 3	D:14	#: 8; N: 6	Sí: 8; No: 6	13.2 ± 3.72 CV=28%	13.6 ± 3.06 CV=23%	A ₁ : 2 A ₂ : 2 B: 1 O: 9 ¿?: 0	R ₁ :11 R ₂ : 9 R ₁ : 1 r: 5 r': 1 r'': 1 ¿?: 0	-2 +2 +++1 8 ¿?: 1	Fy ^a : 13 Fy ^b : 15 ¿?: 0
N=28 controles	M:20; F: 8	D:1, A:21, O: 6	D:20, I:4, A:3, ¿?:1	#:10; N: 6	Sí: 12 No: 16	10.4 ± 4.89 CV=47%	12.3 ± 4.99 CV=41%	A ₁ : 5 A ₂ : 4 B: 1 O: 17 ¿?: 1	R ₁ :25 R ₂ :16 R ₁ : 1 r: 10 r': 1 r'': 1 ¿?: 2	-6 +4 +++1 +++1 6 ¿?: 1	Fy ^a : 28 Fy ^b : 26 ¿?: 2

LISTADO DE PARTICIPANTES **CONTROLES HOMOCIGOTOS (CASOS ESPECIALES)** y **PARES**

Reg.	Sexo y Edad	Tipos	Lado	Instrumento	Audifonos	O.D.	O.I.	ABO	Rh	H	Duffy
CR113	M-10	O	D	Ninguno	NO	5	5	A ₁	R ₂ R ₂	-	Fy ^a /Fy ^b
CR003	M-42	D-PG	D	Comp./Piano	NO	5	5	A ₂	R ₁ R ₁	+	Fy ^a /Fy ^b
CR099	M-26	A-B3	I	Violín	NO	15	20	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR063	F-22	A-B1	A	Percusión	NO	10	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR040	M-19	A-B2	D	Canto	SI	10	0	O	r r	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR049	F-22	A-L1	D	Percusión	SI	15	15	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR108	M-05	O	D	Ninguno	NO	20	15	O	R ₂ R ₂	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR105	F-17	O	D	Ninguno	NO	10	15	O	R ₁ R ₁	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR043	M-16	A-B1	D	Comp./Piano	SI	10	15	O	r'r''	++++	Fy ^a /Fy ^b
CR013	M-18	A-B3	D	Piano	SI	10	15	O	r r	++++	Fy ^a /Fy ^b
HOMO CIGOTOS n=10	M: 7; F:3	D:1, A:6, O:3	D: 8, I:1, A:1.	Comp./Piano:2 Piano: 1 Percusión: 2 Violín: 1 Canto: 1 Ninguno: 3	Sí:4; No: 6.	11.0 ± 4.59 CV=42%	12.0 ± 6.32 CV=53%	A ₁ : 1 A ₂ : 1 B: 0 O: 8 ¿?: 0	R ₁ : 8 R ₂ : 6 r: 4 r': 1 r'': 1 ¿?: 0	-: 1 +1 +++8 ¿?: 0	Fy ^a : 6 Fy ^b : 4 ¿?: 0
HETERO CIGOTOS N=18	M:13; F: 5	D: 0, A:15, O: 3	D:12, I:3, A: 2, ¿?:1	Comp./Piano:0 Piano: 1 Percusión: 0 Violín: 0 Canto: 4 Ninguno: 3	Sí: 8 No: 10	10.0 ± 5.14 CV=51%	12.5 ± 4.29 CV=34%	A ₁ : 4 A ₂ : 3 B: 1 O: 9 ¿?: 1	R ₁ :17 R ₂ :10 R ₁ : 1 r: 6 r': 0 r'': 0 ¿?: 2	-: 5 +3 +++1 +++8 ¿?: 1	Fy ^a : 8 Fy ^b : 9 ¿?: 1
TODOS N=28 controles	M:20; F: 8	D:1, A:21, O: 6	D:20, I:4, A:3, ¿?:1	Comp./Piano:2 Piano: 2 Percusión: 2 Violín: 1 Canto: 5 Otro(s): 10 Ninguno: 6	Sí: 12 No: 16	10.4 ± 4.89 CV=47%	12.3 ± 4.99 CV=41%	A ₁ : 5 A ₂ : 4 B: 1 O: 17 ¿?: 1	R ₁ :25 R ₂ :16 R ₁ : 1 r: 10 r': 1 r'': 1 ¿?: 2	-6 +4 +++1 +++1 6 ¿?: 1	Fy ^a : 14 Fy ^b : 13 ¿?: 1

GENERO y EDAD (p.e., M10, F17 es masculino de 10 años, femenino de 17 años, etc.); TIPO y ESCOLARIDAD (p.e., D-PG, A-B1, A-L3 son docente con posgrado, alumno de 1º de bachillerato, alumno de 3º de licenciatura, etc.); LADO DOMINANTE (p.e., D, I, A son derecho, izquierdo, ambos, etc.); Rh se refiere a los haplotipos R₁, R₂, r, r', r'', etc., etc.

ANEXO 10.5. PRODUCCION DERIVADA DEL PROYECTO	259
10.5.1. PUBLICACION INTERNACIONAL [IJPORL 78 (2014): 1057-1060]	260
10.5.2. PRESENTACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES	265
10.5.3. PRESENTACIONES EN CONGRESOS NACIONALES	266
10.5.4. OTRAS PRESENTACIONES	267

10.5.1. PUBLICACION INTERNACIONAL [IJPORL 78 (2014): 1057-1060]

Author's personal copy

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 78 (2014) 1057–1060



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijporl



Particular distribution of the *GJB2/GJB6* gene mutations in Mexican population with hearing impairment

Francisco Loeza-Becerra ^{a,1}, María del Refugio Rivera-Vega ^{a,1}, Mirna Martínez-Saucedo ^a, Luz María Gonzalez-Huerta ^a, Héctor Urueta-Cuellar ^a, Pedro Berruecos-Villalobos ^b, Sergio Cuevas-Covarrubias ^{a,*}

^aServicio de Genética, Hospital General de México, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México
^bServicio de Audiología, Hospital General de México, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México



ARTICLE INFO

Article history:
 Received 20 January 2014
 Received in revised form 30 March 2014
 Accepted 1 April 2014
 Available online 12 April 2014

Keywords:
GJB2 gene
GJB6 gene
 Hypoacusia
 Gene mutations
 Connexins

ABSTRACT

Background: Hereditary sensorineural hearing loss (SNHL) is a genetically heterogeneous disorder worldwide. Mutations in the *GJB2* gene are a frequent cause of hereditary SNHL. There is a prevalence of certain mutations in various populations which suggests that specific mutations may be influenced by ethnic background.

Objective: To analyze the prevalence of *GJB2*, *GJB6* mutations in several geographic areas of Mexico in patients with hereditary SNHL.

Materials and methods: One hundred and forty Mexican unrelated probands with prelingual SNHL were included in the study. All patients had three previous generations born in Mexico and belonged to no specific ethnic group. Analyses of the *GJB2* and *GJB6* genes and mt.1555A < G were performed in all subjects.

Results: Twenty-three homozygous mutations, 57 heterozygous mutations, 1 double heterozygous (*GJB2/GJB6*) and 59 wild-type genotypes in the *GJB2* gene were observed. Three patients had the homozygous c.del35 mutation whereas 26 patients were heterozygous for this gene defect. Only one patient with the *GJB6* gene deletion was present (it includes the double heterozygous *GJB2/GJB6*). The mt.1555A > G mutation was not detected.

Conclusion: We found a great variety of mutations depending on the analyzed region in patients with SNHL; 57.86% of patients had affection in one or two alleles in *GJB2* or *GJB6* genes whereas 42.14% were wild-type. In some cases, allele distribution depended on region. Molecular studies of more genes involved in hereditary non-syndromic SNHL are required to completely confirm the molecular basis of hearing loss in Mexican population.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

RECONOCIMIENTO UNAM A PUBLICACION INTERNACIONAL (22-V-2014)

<p>ASUNTOS:</p> <p>1 SOLICITUD DE AUTORIZACION PARA ASISTENCIA Y FINANCIAMIENTO A EVENTOS ACADÉMICOS.</p> <p>2 SOLICITUD DE RECONOCIMIENTO DE PUBLICACION</p>	<p>SEM INGRESO: 2012-1</p> <p>SEM EGRESO: 2015-2</p> <p>No. DE CUENTA: 093813246</p>						
<p>NOMBRE DEL ALUMNO: Loeza Becerra Francisco</p> <p>NIVEL ACADÉMICO: Doctorado</p> <p>ENTIDAD ACADÉMICA: Hospital General de México "Eduardo Liceaga"</p> <p>NOMBRE DEL TUTOR: Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias</p> <p>COMITÉ TUTOR: Dr. Fabio Abdiel Salamanca Gómez, Dra. Gloria Eugenia Queipo García</p> <p>TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio genético comparativo en sordera neurosensorial no-sindrómica en distintas regiones.</p>							
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #f2f2f2;"> <th style="width: 20%;">ASUNTO</th> <th style="width: 50%;">COMENTARIOS</th> <th style="width: 30%;">No. DE ACUERDO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;">2. Solicitud de reconocimiento de publicación.</td> <td style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> El alumno presenta publicación titulada : I. "Particular distribution of the <i>GJB2/GJB6</i> gene mutations in Mexican population with hearing impairment". Revista: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2014). </td> <td style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> El Subcomité Académico autorizó el reconocimiento de publicación del alumno Loeza Becerra Francisco. AA44-(CM/SCA/SO/58/14) </td> </tr> </tbody> </table>	ASUNTO	COMENTARIOS	No. DE ACUERDO	2. Solicitud de reconocimiento de publicación.	El alumno presenta publicación titulada : I. "Particular distribution of the <i>GJB2/GJB6</i> gene mutations in Mexican population with hearing impairment". Revista: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2014).	El Subcomité Académico autorizó el reconocimiento de publicación del alumno Loeza Becerra Francisco. AA44-(CM/SCA/SO/58/14)	
ASUNTO	COMENTARIOS	No. DE ACUERDO					
2. Solicitud de reconocimiento de publicación.	El alumno presenta publicación titulada : I. "Particular distribution of the <i>GJB2/GJB6</i> gene mutations in Mexican population with hearing impairment". Revista: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2014).	El Subcomité Académico autorizó el reconocimiento de publicación del alumno Loeza Becerra Francisco. AA44-(CM/SCA/SO/58/14)					
PMDCMOS Acta de acuerdos de Ciencias Médicas de la Sesión Ordinaria 158 del 22 de mayo de 2014							



Particular distribution of the *GJB2/GJB6* gene mutations in Mexican population with hearing impairment



Francisco Loeza-Becerra^{a,1}, María del Refugio Rivera-Vega^{a,1}, Mirna Martínez-Saucedo^a, Luz María González-Huerta^a, Héctor Urueta-Cuellar^a, Pedro Berruecos-Villalobos^b, Sergio Cuevas-Covarrubias^{a,*}

^a Servicio de Genética, Hospital General de México, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México
^b Servicio de Audiología, Hospital General de México, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 20 January 2014
 Received in revised form 30 March 2014
 Accepted 1 April 2014
 Available online 12 April 2014

Keywords:
GJB2 gene
GJB6 gene
 Hypoacusia
 Gene mutations
 Connexins

ABSTRACT

Background: Hereditary sensorineural hearing loss (SNHL) is a genetically heterogeneous disorder worldwide. Mutations in the *GJB2* gene are a frequent cause of hereditary SNHL. There is a prevalence of certain mutations in various populations which suggests that specific mutations may be influenced by ethnic background.

Objective: To analyze the prevalence of *GJB2*, *GJB6* mutations in several geographic areas of Mexico in patients with hereditary SNHL.

Materials and methods: One hundred and forty Mexican unrelated probands with prelingual SNHL were included in the study. All patients had three previous generations born in Mexico and belonged to no specific ethnic group. Analyses of the *GJB2* and *GJB6* genes and mt.1555A < G were performed in all subjects.

Results: Twenty-three homozygous mutations, 57 heterozygous mutations, 1 double heterozygous (*GJB2/GJB6*) and 59 wild-type genotypes in the *GJB2* gene were observed. Three patients had the homozygous c.del35 mutation whereas 26 patients were heterozygous for this gene defect. Only one patient with the *GJB6* gene deletion was present (it includes the double heterozygous *GJB2/GJB6*). The mt.1555A > G mutation was not detected.

Conclusion: We found a great variety of mutations depending on the analyzed region in patients with SNHL; 57.86% of patients had affection in one or two alleles in *GJB2* or *GJB6* genes whereas 42.14% were wild-type. In some cases, allele distribution depended on region. Molecular studies of more genes involved in hereditary non-syndromic SNHL are required to completely confirm the molecular basis of hearing loss in Mexican population.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Hereditary sensorineural hearing loss (SNHL) is a genetically heterogeneous disorder that presents an incidence of 1 in 1000 children [1]. Non-syndromic deafness accounts for 60–70% of inherited hearing impairment cases (<http://hereditaryhearingloss.org/main.aspx?c>). Several mutations in various genes have been associated with recessive SNHL impairment. Mutations in the *GJB2* gene are an important cause of hereditary SNHL, they are

responsible for as much as 50% of such cases in several populations [2–5]. More than 150 mutations, including polymorphisms, have been described in the *GJB2* gene (<http://davinci.crg.es/deafness>). Individuals that are homozygous for the *GJB2* gene mutations manifest a wide spectrum of clinical data that ranges from moderate to profound SNHL; this suggests the participation of epigenetic and environmental factors in the phenotypic expression [6]. Analysis of the *GJB2* gene indicates that some proportion of patients has only one mutation in the *GJB2* gene with the participation of other genes in the recessive effect [7–9]. Mutations in the *GJB2* and *GJB6* genes, both in the DFNB1 locus on chromosome 13, are the principal cause of SNHL in Europe and America; in some cases autosomal dominant deafness is due to heterozygous mutations in *GJB2* gene (DFNA3A) [10–13].

GJB2 gene encodes the gap junction beta-2 protein connexin 26. Hexamers of connexins join within the plasmatic membrane and

* Corresponding author at: Servicio de Genética, Hospital General de México, Dr. Balmis 148 Col. Doctores, C.P. 06726, México, D.F., México. Tel: +52 5544480275.

E-mail addresses: sercuevas@yahoo.com, sergiocuevasunam@gmail.com (S. Cuevas-Covarrubias).

¹ These authors contribute equally to this work.

10.5.1.2/4. Particular distribution of the *GJB2/GJB6* gene mutations in Mexicans

Author's personal copy

1058

F. Loza-Becerra et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 78 (2014) 1057–1060

form a connexon [14]. Connexons form gap junctions between adjacent cells, they are important intercellular communication channels [15]. When connexons are composed of identical subunits they are called homomeric but when they are composed of divergent subunits they are heteromeric. In the same sense, gap junctions are homotypic (two identical connexons) or heterotypic (connexons with differing connexin isoforms) [16]. Connexins, present in epithelial and connective tissues of the cochlea, are primordial for normal auditory function [17]. The *GJB2* gene mutations lead to abnormal Cx26 expression and subsequently to hearing impairment with a variable degree of affection [18]. There is a prevalence of certain mutations in various populations which suggests that specific mutations may be influenced by ethnic background and vary among populations. The aim of the present study was to analyze a sample of 140 Mexican patients in several geographic areas to identify the prevalence of the *GJB2/GJB6* gene mutations in hereditary SNHL.

2. Materials and methods

A total of 140 Mexican non-related probands with prelingual SNHL and ancestry of three generations born in Mexico were included; they belonged to no specific ethnic group. This cohort consisted of 76 males and 64 females ranging in age from one month to 43-years-old. Twelve cases were familial and 128 were sporadic. Three families were endogamic. In familial cases, siblings were products of normal hearing parents. Autosomal recessive inheritance was possible in all familial cases but in some cases X-linked or autosomal dominant inheritance could not be discarded. In the sporadic cases, X-linked or autosomal dominant inheritance could not be ruled out. Samples were obtained from west, northwest, east, northeast and center of México (Table 1). Protocol was approved by the Ethics Committee of the General Hospital of Mexico. Informed consent was obtained from all subjects or their parents prior to obtain the blood samples. Parents or patients were interviewed with regard to age at onset, family history, mother's pregnancy, infections, head or brain injury, and the use of aminoglycoside antibiotics. Careful medical examinations revealed SNHL with no other clinical data. Thyroid parameters were performed in all patients. All subjects showed bilateral SNHL impairment on

audiograms; all cases with syndromic findings or evidence of environmental factors were excluded. Hearing loss of patients was evaluated with audiometric tests. None of the patients showed any sign of vestibular dysfunction. Hearing status of all parents was investigated to discard any alteration, when possible, molecular analysis was performed in parents and possible carriers. DNA genomic was obtained through conventional methods from the 140 unrelated probands, members of the family (when possible), and from 100 ethnicity matched controls with normal hearing. CT scan of temporal bones was performed in affected homozygous to discard Pendred syndrome or any anomaly.

3. Mutational analysis

Analyses of the *GJB2* and *GJB6* genes and mt.1555A < G mutation were conducted as described previously [14,19]. The coding exon and flanking intronic regions of *GJB2* and *GJB6* genes and mtDNA were amplified by PCR. All the PCR products were directly sequenced. DNA was sequenced on an ABI 3730XL automated sequencer (Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA). The *GJB2/GJB6* genes were sequenced for all cases and in 100 normal controls. DNA sequence variations were identified by comparison of subject DNA sequence to *GJB2/GJB6* reference sequences: Genbank Accession Numbers M86849, U43932, and/or XM_007169. Numbering of *GJB2/GJB6* nucleotides starts with the A of the ATG start codon in exon 2 as position number +1.

4. Results

Among the 140 unrelated probands included in this study, all of them had congenital prelingual SNHL. Sequence analysis of the *GJB2* gene indicated that only three (2.14%, west and northeast) out of 140 non-related Mexican patients carried the homozygous c.35delG (p.L110fsX13 or p.G12fsX13) mutation whereas 26 cases (18.57%, all regions) were heterozygous c.35delG. Only one Mexican patient carried the Del*GJB6*-D1351830 heterozygous mutation (Northeast). Fifty-nine patients (42.14%) present the wild-type genotype. The rest of mutations are described in Table 1. Heterozygous mutations were present in a similar ratio in all regions whereas homozygous predominate in northwest and east

Table 1
Frequency of *GJB2/GJB6* gene mutations in different geographic areas of Mexico.

	West	Northwest	East	Northeast	Center	Total
c.35delG/wt	7	3	3	6	10	29
p.V84M/wt	4	7	4		5	20
p.G12D/wt				1		1
p.V63A/wt					1	1
p.S19R/wt					2	2
p.F31I/wt		1			3	4
Total heterozygous	11	11	7	7	21	57
c.35delG/c.35delG	2		1			3
Total homozygous	2			1		3
p.V84M/p.R325	1		1		1	3
p.V84M/p.F31I		5	7			12
p.V84W/p.F31I			1			1
p.F31I/p.R325					2	2
p.R325/p.S19R					1	1
p.M347/p.E47X				1		1
Total compound heterozygous	1	5	9	1	4	20
Del <i>GJB6</i> -D1351830/c.35delG				1		1
Total double heterozygous				1		1
Total	14	16	16	10	25	81
wt/wt/benign	11	1	1	12	34	59
Total number of subjects						140

10.5.1.3/4. Particular distribution of the *GJB2/GJB6* gene mutations in Mexicans

Author's personal copy

Table 2
Allele frequencies in the *GJB2* gene.

p.V84M	35
p.G12D	1
p.V63A	1
p.S19R	3
p.F11I	19
p.R32S	6
p.V84W	1
p.M34T	1
p.E47X	1
c.35delG	36
Wild type	176

p.R32S is a novel variant.

regions. The wild type genotype had a low frequency in west and east regions and similar distribution in the rest of regions. The mt.1555A>G mutation was not detected. Allele frequency is shown in Table 2 and the degree of hearing loss with or without *GJB2-GJB6* gene mutations is shown in Table 3. Normal controls showed no sequence variants of *GJB2* or *GJB6* genes, they had only wild type or benign alleles.

5. Discussion

Prevalence of mutations in the *GJB2* gene associated with prelingual SNHL has been performed worldwide. The prevalence of certain mutations accounted in different populations indicates the influence of ethnic background. Several studies show diverse data, whereas in Australian population *GJB2* gene mutation likely represents the most common cause of prelingual SNHL, in other populations the genetic background is different [20]. The c.35delG mutation has a high prevalence among Caucasians [21]. Studies of prevalence of *GJB2* mutations in Chinese, Asian and Japanese populations show that c.235delC is the most frequent cause of recessive hearing impairment, with no evidence of the c.35delG mutation [22–24]. In the present study, three out from 140 probands (2.14%) families were homozygous for the c.35delG mutation and 29 (20.71%) were heterozygous, a lower frequency in comparison with Caucasians but higher than Asian population. Curiously, a previous study in Mexican population shows a different pattern (1.3% and 5.3%) of homozygous and heterozygous, respectively, this difference is probably due to the size and slope of the sample, previously reported [25]. Nevertheless, Spanish gypsies has c.35delG mutation as the second most common allele (17%) [26]. While, using simple PCR-based tests it was established an allele frequency of 0.6% in the Hungarian average, and 0.4% in the Romani (Gypsy) populations for the c.35delG mutation [27]. In the same sense, *GJB2* mutations are not frequent among in East Greenland with a frequency of the c.35delG mutation that ranges from 0.5% to 2.3% [28].

In Argentinean children, the p.R143W is the second most prevalent *GJB2* mutation (4/68) while c.35delG is the most prevalent *GJB2* mutation in agreement with other Caucasian populations [29]. The p.R143W mutation has an ethnic association among isolated African subgroups (Ghana) in which one analysis reports, among 121 mutated chromosomes, 110 carriers of this type of mutation [30]. The p.R143W seems to be absent in Mexican population.

Twenty patients (14.29%) were heterozygous for p.V84M mutation whereas 15 (10.71%) patients were compound heterozygous with an important prevalence in the northwest and east regions (Table 1). After c.35delG, p.V84M was the most prevalent allele in the sample analyzed here; conversely, in the previous study in Mexican patients this mutation was not reported [25]. This data indicates that is important to analyze an adequate sample in any population to propose an adequate conclusion. The p.V84M mutation has been reported in a low frequency in

Table 3
Genotype (sequence variants of *GJB2* or *GJB6*) and the degree of hearing impairment.

Genotype/degree of hypoacusia	Moderate	Severe	Profound	Total
Homozygous or compound heterozygous	0	3	21	24
Heterozygous	0	7	50	57
Wild type	2	8	49	59
Total	2	18	120	140

The double heterozygous was included in the homozygous group (n=1, profound hypoacusia).

recessive deafness from US schools [31]; the p.V84M mutation has also been reported in Slovak patients with non-syndromic hearing loss [32]. In this study p.V84M was in trans with several alleles (Table 1). The compound heterozygous p.V84M/p.R32S was the most frequent recessive mutation, with presence only in northwest and east regions. This combination has not been previously reported, although both mutations have been observed in North American [33,34].

The mutation p.M34T was initially suggested to be an autosomal dominant mutation in hearing impairment [35], but due to the presence of individual heterozygous and normal hearing, this mutation was considered a polymorphism [36]. However, *in vitro* studies have shown that p.M34T results in the inefficient formation of gap junctions and subsequently, functionally defectives [37]. In our study, we found a family with this mutation in a normal heterozygous subject and in one affected heterozygous compound patient (p.M34T/p.E47X), excluding a dominant pattern and suggesting a recessive inheritance. More probably, p.M34T is a recessive allele, and its effects may be dependent upon of the deleterious mutation in a second allele, as previously proposed [38]. A less frequent variant (p.V63A) was also found in the sample analyzed in this study; p.V63A mutation was present in one patient in heterozygous state and represents a rare variant causing hearing impairment [39]. In our study, we could not confirm the recessive effect of this genotype.

The p.S19R mutation was found in a heterozygous state in two probands with SNHL and in their normal parents, this mutation has been informed in recessive or sporadic deafness from Italy and Spain [40]. We did not detect the p.S19R mutation in 100 normal ethnicity matched controls, discarding the possibility of a polymorphism. This fact shows a particular interest among the variability in ethnic alleles and the complex genotypes among populations.

We found other sequence variants (p.G12D, p.W44X, p.V84W and p.E47X) in a low frequency as observed in other populations [41,42]. Interestingly, we detected a novel sequence variant (p.R32S) (third in frequency in this study) that was present only in the northwest and east regions, maybe a particular marker of these regions.

The presence of sequence variants in the *GJB2* gene differs in each population: c.35delG is more frequent in Caucasian and Argentinean (21,29), c.235delC in Asia population (22–24), c.167delT in Ashkenazi Jews [43], and p.R143W in Ghana [30] whereas mitochondria inheritance has a very low frequency of 1%. In our population, sequence variant c.35delG was the most frequent allele although p.V84M had a very similar frequency (36 vs 35, Table 2). In our population, mitochondrial defects were not detected. Analysis of *GJB2* gene mutations is necessary in any population in spite of uncertainty with respect to genetic counseling of those with heterozygous mutations.

On the other hand, homozygous and heterozygous *GJB2* gene mutation groups presented severe and profound of hearing loss whereas *GJB2* non mutation group harbored the broadest spectrum in the severity of hearing loss. Nevertheless, no statistically significant differences were found to be present.

10.5.1.4/4. Particular distribution of the *GJB2/GJB6* gene mutations in Mexicans

Author's personal copy

1060

F. Loeza-Bevera et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 78 (2014) 1057–1060

In conclusion, more than half patients with SNHL had molecular affection in the *GJB2/GJB6* genes ($n = 81$, 57.86%), which indicates that other genes are responsible of the primary defect in SNHL in the analyzed sample. In addition, it was present a different geographic distribution of some genotypes with affection of *GJB2/GJB6* genes. Data that shows important differences with the previous study performed in Mexican patients; this makes imperative to prevent from slopes in the interpretation of results in population studies. Molecular studies of more genes involved in SNHL are required to completely confirm the molecular basis of hearing loss in Mexican population.

Acknowledgements

We thank to all patients that participate in the study and to CONADIS, Mexico.

References

- [1] M.M. Cohen, R.J. Gordin, Epidemiology etiology and genetic patterns, in: R.J. Gordin, M.V. Tanella, M.M. Cohen (Eds.), Hereditary Hearing Loss and its Syndromes, Oxford University Press, Oxford, 1995, pp. 9–21.
- [2] R. Hardisty, J. Mburu, S. Brown, ENO mutagenesis and the search for deafness genes, *Br. J. Audiol.* 33 (1999) 279–284.
- [3] D. Scott, M. Krat, R. Carni, A. Ramesh, K. Elbedour, et al., Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss, *Hum. Mutat.* 11 (1998) 387–394.
- [4] T. Oguchi, A.A. Otauka, S. Hashimoto, A. Oshiro, S. Abe, et al., Clinical features of patients with GJB2 (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotype and protein expression patterns, *J. Hum. Genet.* 50 (2005) 76–85.
- [5] P. Seeman, O. Berdova, D. Raslova, M. Malikova, D. Gloh, et al., Heterozygosity with mutations involving both the GJB2 and GJB6 genes is a possible, but very rare, cause of congenital deafness in the Czech population, *Ann. Hum. Genet.* 69 (2005) 9–14.
- [6] K.L. Snopce, P.L. Hayden, D. Feldmann, S. Marini, F. Denoyelle, et al., GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study, *Am. J. Hum. Genet.* 77 (2005) 945–957.
- [7] F. Yu, D.Y. Hsu, P. Dai, D.Y. Kang, X. Zhang, et al., Mutations of GJB2 gene in Chinese nonsyndromic hearing impairment patients: analysis of 1180 cases, *Nat. Med. J. China* 87 (2007) 2814–2819.
- [8] T. Hui-Chun, N.N. Qiu, H. Corleto, E. Telford, K. Brimelow, et al., Assessment of the genetic causes of recessive childhood nonsyndromic deafness in the UK: implications for genetic testing, *Clin. Genet.* 68 (2005) 506–513.
- [9] N. Guilloz, Y. Kim, A. Maric, R. Müller, R. Probst, et al., GJB2 mutations in the Swiss hearing impaired, *Ear Hear.* 24 (2003) 440–447.
- [10] V. Carag, R. Smith, The Hereditary Hearing Loss Homepage, <http://hereditary-hearing-loss.org>, July 30, 2012.
- [11] M.F. Condruco-Silva, A. Barbosa, M. Santiago, M. Provetto, E. Rabiti-Bortoloni, Prevalence of 35delG/GJB2 and del(G)88-D13S1830 mutations in patients with non-syndromic deafness from a population of Espírito Santo Brazil, *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 76 (2010) 428–432.
- [12] E. Ballana, M. Vintayul, R. Rabionet, P. Gasparini, X. Estivil, Connexins and Deafness Home Page, <http://www.crg.es/deafness>.
- [13] F.J. del Castillo, M. Rodriguez-Ballesteros, A. Alvarez, T. Hutchin, F. Leonardi, C.A. de Oliveira, et al., A novel deletion involving the connexin-30 gene, del(G)90-D13S1854, found in twins with mutations in the GJB2 gene (connexin-26) in subjects with DFNB1 non-syndromic hearing impairment, *J. Med. Genet.* 42 (2005) 588–594.
- [14] F. del Castillo, M.A. Moreano-Pelayo, F.J. del Castillo, Z. Ilievstein, S. Marini, et al., Prevalence and evolutionary origins of the del(G)88-D13S1830 mutation in the DFNB1 locus in hearing impaired subjects: a multicenter study, *Am. J. Hum. Genet.* 73 (2003) 1492–1498.
- [15] D. Segreant, M.M. Falik, Regulation of connexin biosynthesis, assembly, gap junction formation, and removal, *Biochim. Biophys. Acta* 1662 (2004) 3–21.
- [16] C.J. Wei, X. Xu, C.W. Lu, Connexins and cell signaling in development and disease, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 20 (2004) 811–838.
- [17] A.J. Sebag, O. Dagan, K.B. Abraham, Connexins in hearing loss: a comprehensive overview, *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 16 (2005) 101–116.
- [18] H. Azaiez, G.P. Chamberlin, S.M. Fischer, C.L. Weip, S.D. Prasad, et al., GJB2: the spectrum of deafness-causing allelic variants and their phenotype, *Hum. Mutat.* 24 (2004) 305–311.
- [19] R.J. Ferrelhus, J.M. Faeh, P. Warren, K.T. Van, Rapid identification of A1555G mutation in human mitochondrial DNA implicated in aminoglycoside-induced toxicity, *J. Hum. Genet.* 44 (1995) 383–389.
- [20] H. Dald, K. Saunders, T. Kelly, A. Osborn, S. Wilcox, et al., Prevalence and nature of connexin 26 mutations in children with nonsyndromic deafness, *Med. J. Aust.* 175 (2001) 191–194.
- [21] S. Marlin, D. Feldmann, H. Blans, K. Loundon, J. Rosillon, et al., GJB2 and GJB6 mutations: genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131 (2005) 481–487.
- [22] X. Gu, X. Xia, X. Xu, X. Ouyang, L. Du, et al., The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population, *Hum. Genet.* 111 (2002) 394–397.
- [23] Y. Wang, C. Kung, C. Su, H. Hsu, C. Tsai, et al., Mutations of Cx26 gene (GJB2) for prelingual deafness in Taiwan, *Eur. J. Hum. Genet.* 10 (2002) 495–498.
- [24] S. Abe, S. Usami, H. Shimkawa, P. Kelley, W. Kimberling, Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese, *J. Med. Genet.* 7 (2003) 41–43.
- [25] R.L. Aronso-Sorola, I. Mendez, S. Hernandez-Zamora, A. Simoni, D. Gutierrez-Tinajero, et al., *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76 (2012) 1578–1580.
- [26] A. Alvarez, F. del Castillo, M. Vilamar, I. A. Aguirre, A. Gonzalez-Neira, et al., High prevalence of the W24X mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) in Spanish Romani (gypsies) with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss, *Am. J. Med. Genet. A* 137 (2005) 255–258.
- [27] A. Boix, H. Andriavocika, L. Kalmar, N. Erdel, S. Galambos, et al., Frequencies of two common mutations (c.35delG and c.197delG) of the connexin 26 gene in different populations of Hungary, *Int. J. Mol. Med.* 14 (2004) 1105–1108.
- [28] F. Hoense, A. Koch, M.D. Reschardt, M. Lodal, T. Andersen, et al., GJB2 (Connexin-26) mutations are not frequent among hearing impaired patients in East Greenland, *Int. J. Audiol.* 51 (2012) 433–435.
- [29] L.P. Graviña, M.E. Fondechista, M.E. Prieto, J. García-C. Barreira, et al., Prevalence of DFNB1 mutations in Argentinian children with non-syndromic deafness. Report of a novel mutation in GJB2, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74 (2010) 250–254.
- [30] C. Harnethmann, G.K. Arendt, K. Albrecht, B. Muntak, A. Geilhaus, G.W. Broddy, et al., Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana, *Hum. Mutat.* 31 (2010) 84–85.
- [31] X. Cheng, L. Li, S. Brothers, T. Morlet, S. Ng, et al., Connexin 26 variants and auditory neuropathy/synchony among children in schools for the deaf, *Am. J. Med. Genet. A* 150 (2005) 3–8.
- [32] C. Minichi, D. Tschidmühl, I. Stremmel, J. Kádasi, Prevalence of DFNB1 mutations in Slovak patients with non-syndromic hearing loss, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76 (2012) 400–402.
- [33] A. Pandya, K.S. Arora, X.J. Xia, K.O. Welch, S.H. Blanton, et al., Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB6 (connexin 30) mutations in a large North American repository of deaf probands, *Genet. Med.* 3 (July–August (4)) (2001) 295–303.
- [34] G.V. Patcha, B.A. Bejjani, S. Bisco, J.K. Booker, J.C. Carey, et al., A multicenter study of the frequency and distribution of GJB2 and GJB6 mutations in a large North American cohort, *Genet. Med.* 9 (July (7)) (2007) 413–420.
- [35] D.P. Robell, J. Dunlap, H.P. Stevens, N.J. Leitch, J.H. Liang, et al., Connexin 26 mutation in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness, *Nature* 387 (1987) 80–83.
- [36] D. Feldmann, F. Denoyelle, N. Loundon, D. Wei, E.K. Garabedian, et al., Clinical evidence of the nonpathogenic nature of the M34T variant in the connexin 26 gene, *Eur. J. Hum. Genet.* 12 (2004) 279–284.
- [37] E. Thannissen, R. Rabionet, L. Arbones, X. Estivil, K. Willerker, et al., Human connexin26 (GJB2) deafness mutations affect the function of gap junction channels at different levels of protein expression, *Hum. Genet.* 111 (2002) 180–197.
- [38] R.A. Cicci, S. Prasad, P.M. Kelley, G.E. Cecce, K. Storm, et al., The M14T allelic variant of connexin 26, *Genet. Toxic.* 4 (2000) 145–144.
- [39] H.Y. Tang, P. Fang, P.A. Ward, E. Schmitt, S. Darlack, et al., DNA sequence analysis of GJB2, encoding connexin 26: observations from a population of hearing impaired cases and variable carrier rates, complex genotypes, and ethnic stratification of alleles among controls, *Am. J. Med. Genet. A* 140 (2005) 2401–2415.
- [40] R. Rabionet, L. Zénon, N. López-Bigas, L. D'Agruma, S. Melchioni, et al., Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene, *Hum. Genet.* 106 (2000) 46–44.
- [41] N. Valdehch, B. Rabiant, A. Shirvazand, H. Bagherian, Z.S. Movahed, et al., Impact of unambiguous mutations in GJB2-related hearing loss in the Iranian population: a report of a novel variant, *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 15 (2011) 488–493.
- [42] M. Ben Said, H. Dhouib, Z. BenZina, A. Ghorbel, E. Murnus, S. Masmoudi, et al., Segregation of a new mutation in 3LC26/4 and p.R67X mutation in GJB2 within a consanguineous Tunisian family affected with Deafness syndrome, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76 (2012) 832–836.
- [43] R.J. Moore, H.J. Kim, L.J. Hoop, L. Goforth, K. Prihoda, et al., Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness, *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 1500–1505.

10.5.2. PRESENTACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES


CERTIFICATE OF PARTICIPATION

This certifies that the following person attended and participated in the session noted below at the 12th International Congress of Human Genetics/61st Annual Meeting of the American Society of Human Genetics held at the Montreal Convention Center in Montreal, Canada over the dates of October 11-15, 2011.

Name: FRANCISCO LOEZA-BECERRA, M.D.
 Affiliation: UNAM/UNAM/Ministry of Health, Mexico
 Session #/Title: SESSION 687F AND GENETIC EPIDEMIOLOGY
 Abstract Title: A NEUROLOGIC POPULATION FOR GENETIC POPULATION SURVEILLANCE
 Session/Board Number: POSTER SESSION III 687F SURVEILLANCE
 Date of Session: OCT. 14, 2011 Time: 2:00 - 4:00 PM

Pauline Minhinnett
Pauline Minhinnett, Director of Meetings
61st American Society of Human Genetics Annual Meeting

Judith Allanson
Judith Allanson, Secretary-General
12th International Congress of Human Genetics

 Grupo Iberoamericano de Implantes Cocleares y Ciencias Afines
otorga la presente

Constancia

a la presentación oral:

Sordera neurosensorial e hiporespuesta a TORCH, ¿una energía?

presentada durante las actividades académicas del
V CONGRESO IBEROAMERICANO DE IMPLANTES COCLEARES Y CIENCIAS AFINES
que se llevó a cabo en Cancún, Q. Roo. del 4 al 7 de Diciembre de 2013

Autor: Francisco Loeza Becerra
 Coautor (es): Cota Vega Rosa Isela, García Chávez Karla Liliana, Rivera Vega Refugio, Cuevas José Sergio Alberto, Berrueros Vilalobos Pedro

Dr. Antonio Rodríguez
Dr. Antonio Rodríguez
Presidente

Dr. Pedro Berrueros Vilalobos
Dr. Pedro Berrueros Vilalobos
Secretario

 El Consejo Mexicano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello A.C. otorga 10 puntos con fines de recertificación

 El Consejo Mexicano de Audiología, Otorrinolaringología y Fonoaudiología A.C. otorga 10 puntos con fines de recertificación

ESHG EMPAG 2012 **ESHG**
EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS

Nürnberg, Germany, June 23 - 26

CONFIRMATION OF POSTER PRESENTATION

This is to certify that the following poster was presented at the
European Human Genetics Conference 2012
Nürnberg, Germany, June 23 - 26:

„Population analysis of deafness in Mexico in the last century: effects of the genetic background“
(Presentation number: P10.18)

F. Loeza-Becerra, M. d. Rivera-Vega, S. A. Cuevas-Covarrubias
 1Facultad de Medicina UNAM, Genética, Hospital General de México, Fac. Medicina, UNAM, México, D.F., México, 2Genética, Hospital General de México, México, D.F., México, 3Genética, Hospital General de México, Fac. Medicina, UNAM, México, D.F., México.

For the congress office:
Pauline Minhinnett
ESHG 2012 c/o, Vienna Medical Academy
Alser Strasse 4, A - 1090 Vienna

www.eshg.org/eshg2012



ESHG EMPAG 2014
Milan, Italy, May 31 - June 3, 2014

CONFIRMATION OF POSTER PRESENTATION

This is to certify that the following poster was presented at the
European Human Genetics Conference 2014
Milan, Italy, May 31 - June 3

„Regional distribution of the GJB2/GJB6 gene mutations in Mexican population with hereditary hearing impairment“
(Presentation number: P02.16/M)

F. Loeza-Becerra, M. Refugio-Rivera, M. Martínez-Saucedo, L. González-Huerta, H. Unzueta-Castillo, P. Berrueros, S. Cuevas-Covarrubias, 1Genética, Facultad de Medicina, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México, 2Audiología y Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México.

For the congress office:
Pauline Minhinnett
ESHG 2013 c/o, Vienna Medical Academy
Alser Strasse 4, A - 1090 Vienna

www.eshg.org/eshg2014

CERTIFICATE of Participation

This certifies that the following person attended and presented in the following session at the 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics held at the San Diego Convention Center in San Diego, California over the dates of October 8-12, 2014.

Name: FRANCISCO LOEZA-BECERRA
 Affiliation: UNAM/UNAM/HGM-SSA (Mexico)
 Session #/Title: Poster Session, # 2025B
 Abstract Title: Dimethyl mutations in GJB2 cause hearing loss in northern Mexican family
 Session/Board Number: Evolutionary and Population Genetics
 Date of Session: 13 October, 2014 Time: 16:00 - 19:00h

Pauline Minhinnett
Pauline Minhinnett, Director of Meetings
64th American Society of Human Genetics Annual Meeting


 **ACMG**
American College of Medical Genetics and Genomics
Translating Genes into Health

CERTIFICATE OF POSTER PRESENTATION
2015 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting
March 24-28, 2015 * Salt Lake City, Utah USA

March 28, 2015

This is to attest that Francisco Loeza-Becerra has presented a poster at the 2015 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, held March 24-28, 2015 in Salt Lake City, Utah.

Signed:
Jane Radford
Jane Radford, MHA, CHP
ACMG Associate Director of Education
American College of Medical Genetics
7220 Wisconsin Avenue, Suite 300
Bethesda, MD 20814
www.acmg.net

 **ACMG**
American College of Medical Genetics and Genomics
Translating Genes into Health

GJB2 Dimutation in cis [c.91T>A, p.F317 c. c.250G>A, p.V84M] causes Hereditary SNHL in Mexican Families

2015

Francisco Loeza-Becerra et al. "Hereditary SNHL in Mexican Families: A Novel GJB2 Variant and Its Association with GJB6 Deletion." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141(10):945-950.

10.5.3. PRESENTACIONES EN CONGRESOS NACIONALES



La Asociación Mexicana de Genética Humana A.C.

XXXVII
CONGRESO
NACIONAL
GENÉTICA
HUMANA

Otorga el presente

RECONOCIMIENTO



A los Autores: LOEZA-BECERRA F., RIVERA-VEGA M. Y CUEVAS-COVARRUBIAS S.
por su **Participación** con el **Trabajo Libre Oral** titulado:

ANÁLISIS DEMOGRÁFICO POBLACIONAL DE LA SORDERA EN MÉXICO EN UNA CENTURIA
durante el **XXXVII Congreso Nacional de Genética Humana**



Dr. Luis E. Figueroa V.
PRESIDENTE



Dr. José Elías García Ortiz
SECRETARIO



Dra. María de la Luz Ayala Madrigal
TESORERA

20 al 23 NOVIEMBRE 2012

Guadalajara, Jalisco



XXXIX Congreso Nacional de
Genética Humana

Juriquilla, Querétaro 12 al 15 de noviembre de 2014.

La Asociación Mexicana de Genética Humana A.C.
otorga la presente

CONSTANCIA

CI:

Loeza-Becerra F, Rivera-Vega R, Alba VR, Alfaro VAL, Asís GF, Avila TDB; Barraza GA, Bautista CHL; Berruecos VP, Cárdenas TBN; Castañón CA; Cisneros RF+, Cornejo TI, Cortez DC, Coia VR; De la Parra ME; De Santillana VR; Escalante L J; Flores CHA; Flores GFA; García ChKL; García GLA; Gómez LAL, González HLM, González MB, González SK; Guerrero SEA; Gutiérrez CE, Hidrogo GLE, Martínez ALR; Martínez SM, Méndez PP; Montes DG, Mújica SM; Nacif ROM, Ortega MA, Peña LGR, Polo NG, Ramírez CM; Ramírez NSE; Reyes TJL, Richaud GAL; Ríos BJL; Ríos RRH; Rivera EA; Rodríguez M, Rojo JJ; Sifuentes GA; Tinajero JE; Trejo LE; Urueta CH, Valenzuela MCP; Vega LP; Velázquez OM; Villanueva AR; Cuevas-Covarrubias SA

Por la presentación Oral "Distribución Geográfica de Mutaciones en el Gen Gjb2 y la Sordera Neurosensorial No-Sindrómica en el Norte y Centro-Occidente de México" en el **XXXIX Congreso Nacional de Genética Humana**, celebrado en Juriquilla, Querétaro del 12 al 15 de noviembre de 2014.



Dr. Diego J. Arenas Aranda
Presidente la Asociación Mexicana de Genética Humana

10.5.4. OTRAS PRESENTACIONES



La Universidad Nacional Autónoma de México
a través de la
Coordinación de Estudios de Posgrado
otorga la presente constancia a

LOEZA BECERRA FRANCISCO

Por su participación en el Segundo Congreso de Alumnos de Posgrado
con el proyecto académico:

DEMOGRAFIA Y SORDERA EN LA REPUBLICA MEXICANA

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, abril de 2012

Gloria Soberón
Dra. Gloria Soberón Chávez
Coordinadora de Estudios de Posgrado




La Universidad Nacional Autónoma de México
a través de la
Coordinación de Estudios de Posgrado
otorga la presente constancia a

LOEZA BECERRA FRANCISCO

Por su participación en el Tercer Congreso de Alumnos de Posgrado
con el proyecto académico:

GENEALOGIAS Y PATRONES DE HERENCIA EN SORDERA NEUROSENSORIAL NO SINDROMICA

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, abril de 2013

Gloria Soberón
Dra. Gloria Soberón Chávez
Coordinadora de Estudios de Posgrado



RESULTADOS DE MICHOACAN



El Gobierno del Estado de Michoacán a través del
Consejo Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación
y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Obtengan la presente

CONSTANCIA

PANORÁMICA DE LA SORDERA NEUROSENSORIAL EN MICHOACÁN
Francisco Loeza Becerra, Mariana Ceballos Cortés Delgado, Iván Canepi Trujano, Emma Marcela Martínez, Karla Liliana García Chávez, Mariana Velázquez Ochoa, Héctor Usulután Cuellar, Mima Martínez Sacandú, Sandra Patricia Herrera Zamalán, J. Jesús Alejandro García, Rosa Isela Cota Vega, Vicente Tovar Tovar, Gerardo Polo Nieto, Francisco Cisneros Rivera, Pedro Guillermo Benavides Villalobos, Luz María González Huerta, María del Refugio Rivera Vega y Sergio Alberto Canales Contreras.

Por su participación en el marco de las actividades académicas realizadas en el
7mo. Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación
y Primer Encuentro de Tesisistas y Beneficiarios del
Programa Becas - Tesis, CONACYT - CECTI
celebrado el 30 y 31 de Octubre de 2012.

Morelia, Mich., a 31 de Octubre de 2012.

Dra. Esther García Garibay
Directora General del Consejo Estatal
de Ciencia, Tecnología e Innovación




El Gobierno del Estado de Michoacán a través del
Consejo Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación

Obtengan la presente

CONSTANCIA

LOEZA BECERRA FRANCISCO, COTA VEGA ROSA ISELA, GARCÍA CHÁVEZ KARLA LILIANA, DE SANTILLANA VERDÍN RUTH, VELÁZQUEZ OCHOA MARCELA, VEGA LÓPEZ PATRICIA, TOWAR TOWAR VICENTE, RIVERA VEGA MA. DEL REFUGIO Y CUEVAS COBARRUBIAS SERGIO ALBERTO

Por su ponencia presentada: "FACTORES DE RIESGO PARA SORDERA NEUROSENSORIAL PERFIL EN NORMO-OYENTES"

En el marco de las actividades académicas organizadas en el
8º Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y
2do. Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán
celebrado el 7 y 8 de Noviembre de 2013.

Morelia, Mich., a 8 de Noviembre de 2013.

Dra. Esther García Garibay
Directora General del Consejo Estatal
de Ciencia, Tecnología e Innovación



RESULTADOS DE DURANGO



ENTREGA DE RESULTADOS DEL ESTUDIO GENÉTICO COMPARATIVO EN SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA (SNNS) EN DISTINTAS REGIONES

Fecha: 15 de noviembre del 2013

Hora: 10:00 hrs.

Lugar: Centro de Salud de Servicios Ampliados

Asistentes: 40 personas

OBJETIVO
Entrega de resultados de las detecciones de las alteraciones genéticas más frecuentes para SNNS (genes GJB2 y GJB3) para conejones 26 y 30 en población de distintas regiones geográficas, el cual se realizó el noviembre del 2012 a 20 familias.

1. Dr. Miguel Ángel Aragón Contreras, Director de Servicios de Salud
2. Dr. Francisco Loeza, Genetista del Hospital General de México.
3. Dr. Arturo Canales Molina, Hospital General de Durango.
4. Dra. Ana Isabel Ron Martínez, Audióloga del Programa de Tamiz Auditivo Neonatal.
5. Dra. Magdalena Centeno, Directora del CESA

SECRETARÍA DE SALUD
CENTRO DE SALUD DE SERVICIOS AMPLIADOS, C.S.A.
No. 101 0000 07-27-00




LOGÍSTICA

EVENTO:	ENTREGA DE RESULTADOS DEL ESTUDIO GENÉTICO COMPARATIVO EN SORDERA NEUROSENSORIAL NO-SINDROMICA (SNNS) EN DISTINTAS REGIONES
FECHA:	15 de Noviembre del 2013
HORA:	10:00 hrs
RESPONSABLE DEL EVENTO:	Dr. Felipe Alan Domínguez y LYS REBELO DOMÍNGUEZ Morales
CARGO:	Subdirector de Previsión y Seguimiento en Salud y Coordinadora Estatal de Trabajo Social y Discapacidad
ENCARGADO DE LA ORGANIZACIÓN DEL EVENTO:	No aplica
TIPO DE EVENTO:	Entrega de Resultados
NÚMERO DE ASISTENTES:	40
TIPO DEPENDENCIA U ORGANISMO ORGANIZADOR:	Voluntaria casual Servicios de Salud de Durango

PALABRAS PARA EL DR MIGUEL ANGEL ARAGON CONTRERAS

La sordera es la 3ª causa de discapacidad en el país (XIII Censo de Población 2010); en 2007 se creó el Programa de Tamizaje Auditivo Neonatal e Intervención Temprana (TANIT) que comprende incentivar estudios de investigación de las causas genéticas de la hipoacusia y sordera en la población mexicana (Estrategia 10). El Servicio de Genética del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de la SSA a través del proyecto "Ambiente de los Genes GJB2 y GJB3 en Pacientes con Hipoacusia Neurosensorial No-Sindrómica en Población Mexicana" (Registro No. DUDM12/0311/04/012) de abril 2012) colaborativo con el Consejo Nacional para las Personas con Discapacidad (CONADIS) ha venido realizando este tipo de investigación. Bajo el protocolo de Doctorado en Ciencias Médicas por la UNAM "Estudio Genético Comparativo en Sordera Neurosensorial No-Sindrómica en Distintas Regiones" (PMDCMOS/CF 2008/2011 de fecha 27-VI-2011), se han tomado muestras de personas en cuya familia hay al menos un caso de SNNS, en varios estados de la República y se han detectado al menos seis mutaciones en GJB2 (unas endémicas de ciertas regiones y otras ubíquas).

El estudio consiste en un escrutinio clínico tipo casos y controles, no experimental, analítico-descriptivo, transversal pro/retrospectivo en recolección de datos, heterodérmico en fuentes para toma de muestras y homodérmico en patología (la sordera neurosensorial), comparativo entre las entidades, fedrativas y/o regiones geográficas, de riesgo futuro (de acuerdo a la normalidad).

En los Servicios de Salud se cuenta con 8 equipos de tamiz auditivo neonatal y 1 de emisiones otoacústicas para realizar este estudio a los recién nacidos.

RESULTADOS (PARCIALES) COAHUILA

SALUD SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL de MÉXICO
DR. GUARDO LICEAGA

"2014, Año de Octavio Paz"
México D.F., a 20 de agosto de 2014.

DRA. ANA LETICIA GÓMEZ LARRAÑAGA
Directora
Centro de Rehabilitación Integral
Torreón, Coahuila

De acuerdo a conversación previa, informamos a Ud. que derivado del estudio genético de la hipocústula neurosensorial no-sindrómica en apoyo al Programa TANIT (de CONADIS), se encontró en las familias MARTÍNEZ ORTEGA y MARTÍNEZ LUEVANO reclutadas por Uds. una nueva mutación en el gen GJB2 con patrón de herencia autosómica dominante. Por ello, es obligado descartar anomalías anatómicas en el oído medio e interno (no presentan anomalías apreciables clínicamente en el oído externo).

Las audiometrías practicadas por Uds. a la toma de muestras para estudio genético en miembros de esas familias, muestran un patrón descendente similar entre sí y distinto de otros pacientes, en la sordera neurosensorial.

Con fines a precisar el espectro clínico generado por esta mutación (efecto pleiotrópico del gen), se requiere una **tomografía de oído (externo, medio e interno)** de las siguientes ocho personas: 1. Leopoldo Martínez Hinojos; 2. Diego Antonio Martínez Ortega; 3. Mario Martínez Hinojos; 4. Fresvinda Zoraida Luviano Medina; 5. Evelyn Irais Martínez Luviano; 6. Fresvinda Mariana Martínez Luviano; 7. Alberto Martínez Luviano; y 8. Mario Abraham Martínez Luviano.

DRA. GÓMEZ LARRAÑAGA:
Por todo lo anterior, solicitamos a Ud. nuevamente su valiosa colaboración para terminar el estudio de estas familias, probablemente presente también en otras zonas de Coahuila y acaso en otras entidades norteamericanas.


Se requieren pues, **tomografías de oído con cortes al menos cada milímetro, con imágenes ampliadas, de cada una de las personas enlistadas.**


Como sabrá, CONADIS pertenece ahora a SEDESOL y el Programa TANIT parece haber pasado a una Subsecretaría de la SSA, por lo que no se cuenta con apoyo económico para subrogar esos estudios. En el Hospital General de México podrían realizarse a un costo bajo.

En la inteligencia y con la seguridad de que la colaboración de Uds. y nosotros será como siempre, eficaz y reconocida, quedamos de Ud. en espera de su apoyo.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

ATENTAMENTE


DR. SERGIO CUEVAS C.
Jefe del servicio de Genética


DR. FRANCISCO LOEZA B.
Investigador Clínico

GENÉTICA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balboa 848
Colonia Escobedo
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06736

T +52 (55) 5004 3846
Cm +52 (55) 2789 2000
Ext 1276

RESULTADOS DE TAMAULIPAS

Tamaulipas GOBIERNO DEL ESTADO

SECRETARÍA DE SALUD DE TAMAULIPAS
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE INFANCIA Y ADOLESCENCIA

OTORGAN LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: **DR. FRANCISCO LOEZA BECERRA**

Por su participación como ponente en la Conmemoración del día Internacional de las personas con discapacidad, con el tema: **"Discapacidad auditiva en Tamaulipas"**


Dr. Norberto Treviño García Manzo
Secretario de Salud y Director General del O.P.D.
Servicios de Salud de Tamaulipas

03 de diciembre de 2012, Cd. Victoria, Tam.

SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Conmemoración del día Internacional de las Personas con Discapacidad
03 de diciembre del 2012

HORA	TEMA	PONENTE
08:30-09:30	Registro de asistentes	
09:30-09:35	Recepción de autoridades	Personal de la Dirección de Infancia y adolescencia Con Piano y canta joven. Con Disc. Visual.
09:35-09:40	Presentación de Presidium	
09:40 - 9:45	Bienvenida	M.V.Z. Edgar Alberto López Acevedo Director General de Servicio Social y Valores de la UAT
09:45-9:50	Presentación de un Video	
09:50-09:55	Palabras conmemorativas	Lic. Elsy Cabrera Ramírez
09:55-10:00	Mensaje del Subsecretario	Dr. Luis Fernando Garza Frausto Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud
10:10-10:50	Conferencia "Discapacidad Auditiva en Tamaulipas"	M.C.M. Francisco Loeza Becerra Médico Investigador en Genética del Hospital General de México
10:50-11:40	Panel "Experiencias de Vida para contar"	5 personas con distintas discapacidades
11:40-12:50	Canción	Grupo Musical de la escuela de Invidentes Camino de Luz
12:00	Despedida de Autoridades y conclusión del evento	

11.

AGRADECIMIENTOS

		Pag.
11.	AGRADECIMIENTOS	269
11.1.	AL ESTADO DE MICHOACAN	271
11.2.	AL ESTADO DE SONORA	272
11.3.	AL ESTADO DE DURANGO	273
11.4.	AL ESTADO DE COAHUILA	274
11.5.	AL ESTADO DE TAMAULIPAS	275
11.6.	AL HOSPITAL GENERAL, CONADIS y UNAM	276
11.7.	A MIS COMITES, PROFESORES Y COMPAÑEROS	277
11.8.	AL POSIBLE LECTOR, FAMILIA y PETICION	278

AL ESTADO DE MICHOACAN

- Dr. Rafael Díaz Rodríguez

CLINICA MEDICA UNIVERSITARIA, FACULTAD DE MEDICINA 'IGNACIO CHAVEZ' UMSNH:

- Dr. J. Jesús Alejandro García
- Dra. Sandra Patricia Herrera Zamudio
- Enf. Rosa Ma. Sánchez Alvarez
- Est. Med. Zarahi Ponce Chávez
- Est. Med. Rodrigo Carlos Rodríguez Quintero

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA 'EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS' SSA:

- Lic. Iván Cornejo Trujano
- Dra. Catalina Cortez Delgado
- QFB Rosa Isela Cota Vega
- QFB Karla Liliana García Chávez
- L.P. Emma Macedo Martínez

CENTRO ESTATAL DE LA TRANSFUSION SANGUINEA SSA:

- Dr. Vicente Tovar Tovar
- QFB. Patricia Vega López
- QFB. Marcela Velázquez Ochoa

HOSPITAL DE LA MUJER SSA MORELIA:

- Dra. Yara Pineda Márquez
- Dra. Ruth De Santillana Verdín

FAMILIAS: Alejandro–Sagrero, Alvarado–Campos, Arreola–Lobato, Bañuelos–Mendoza, Ballesteros–Saldaña, Calderón–Garcilazo, Ceja–Mejía, Cuéllar–Tamayo, Chávez–Guzmán, Espino–Hernández, Espinoza–Alvarez, Fulgencio–Guzmán, García–Orozco, García–Sánchez, Hernández–Martínez, Jiménez–Moreno, López–Camarena, López–Pastor, Madrigal–Alcaraz, Martínez–García, Martínez–Gómez, Martínez–Pérez, Martínez–Ramírez, Quiroz–Ruíz, Rangel–Vieyra, Soria–García, Tavira–García, Tomás–Alonso y Vázquez–Bedolla

CONSERVATORIO LAS ROSAS, A.C.

- Mtro. Luis Jaime Cortés Méndez
- Dra. Wendy Gabriela López Cantero
- Mtra. Ma. Antonieta Rodríguez Loeza
- Enf. Sonia Villalobos Hernández

UMSNH:

- Dr. Salvador Jara Guerrero
- Dr. Luis Manuel Villaseñor Cendejas

AL ESTADO DE SONORA

AUTORIDADES Y CENTRO DE ATENCIÓN MÚLTIPLE NO. 48 (CAM-48) SEP CD. OBREGON:

- Profra. Guadalupe Lamadrid
- Lic. Ac. Melissa Quiroz Ramos
- Profra. Hermelinda Ramos Mendoza
- Sra. Guadalupe Ramos Mendoza
- Profr. José Luis Barraza Nuñez

FAMILIAS: Armenta–Chavira, Ayala–Duarte, Beltrán–Quiroz, Cabada–Quintero, Cota–Salazar, Estrada–Valenzuela, Félix–López, Figueroa–Valenzuela, Jara–López, Lagarda–Luna, López–Jiménez, López–Sarmiento, López–Valenzuela, Medina–Castillo, Munguía–Zamora, Rodríguez–Angulo, Ruíz–Amador, Ruíz–Burboa, Valenzuela–Amaya, Vázquez–Félix y Velázquez–Yocupicio

AL ESTADO DE DURANGO

AUTORIDADES Y HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD SSA:

- Dr. Miguel Angel Aragón Contreras
- Dr. Felipe Asis González
- LD Diana Berenice Avila Torres
- Dra. EHDL Heidi Lisbeth Bautista Calvo
- Dr. Arturo Canales Molina
- Dra. Magdalena Centeno
- QFB EHDL Hilda Araceli Flores Cabral
- QFB Laura Alejandra García Galindo
- QFB Enrique Arturo Guerrero Sánchez
- LTS Ma. Beatriz González Morales
- LTCH Lorenzo Enrique Hidrogo García
- QFB EHDL José Luis Ríos Bañuelos
- PS Ramón Heriberto Ríos Rosas
- Dra. Ana Isabel Ron Martínez
- QFB Carolina del Pilar Valenzuela Monreal

FAMILIAS: Bernal–Parga, Carmona–Sosa, Castañeda–Torres, Cortez–Salazar, Cruz–Cervantes, Flores–Navarrete, Gutiérrez–Rodríguez, Hernández–Ramos, Larreta–Luna, Luna–Ayala, Mojica–Murillo, Orona–Almaraz, Salas-Gallardo, Salazar–García y Saucedo–Gómez

AL ESTADO DE COAHUILA

AUTORIDADES Y CENTRO DE REHABILITACIÓN INTEGRAL

“LIC. ELSA H. de DE LAS FUENTES” DIF-TORREÓN:

- Dra. Ma. Eugenia De la Parra Márquez
- Dra. Ana Leticia Gómez Larrañaga
- Dra. Elizabeth Gutiérrez Contreras
- C. Lilia Rosa Martínez Artea
- Dra. Alicia de Lourdes Richaud Garza
- Lic. Alejandro Rivera Esparza
- Dra. Angeles Sifuentes Galván
- Ma. Estela Trejo López

AUTORIDADES Y HOSPITAL DEL NIÑO “FEDERICO GOMEZ SANTOS” SSA SALTILLO:

- Qca. Juana Escalante López
- Qca. Patricia Méndez Pérez
- Dra. Guadalupe Montes Dorantes
- Dra. Guillermina del Rosario Peña Luna
- Qca. Mayra Ramírez Camacho
- Qca. Sylvia E. Ramírez Núñez

FAMILIAS: Ambríz–Zúñiga, Ayala–Maldonado, Cuéllar–Alvarado, Juárez–González Pico, Lozano–Reyes, Martínez–Luévano, Martínez–Ortega, Martínez–Trinidad, Moreno–Juárez, Padilla–Durón, Peña–Abusaid, Quiñones–Garza y Solís–Tapia

AL ESTADO DE TAMAULIPAS

AUTORIDADES Y HOSPITAL DEL NIÑO SSA CD. VICTORIA:

- L.C.C. Rocío Alba Villanueva
- Lic. Ana Lilia Alfaro Vázquez
- Dra. Astrid Barraza García
- Lic. Elsy Cabrera Ramírez
- Lic. Bengala N. Cárdenas Tejeda
- Enf. Francisca A. Flores Guerrero
- Dr. Luis Fernando Garza Frausto
- L.E. Karla González Sánchez
- Biol. Marisa Mujica Sánchez
- Dr. Norberto Treviño García Manzo
- L.E.A. Ma. de los Angeles Ortega Miranda

AUTORIDADES Y HOSPITAL CIVIL SSA TAMPICO:

- Lic. Ana Lilia Alfaro Vázquez
- Dr. Arturo Castañón Carrizales
- Dr. José Luis Reyes Torres
- Dr. Mance Rodríguez
- C. Jesús Jonathan Rojo
- Lic. Juan Esteban Tinajero
- Lic. Rocío Villanueva Alba

FAMILIAS: Aguilar–Reyes, Cárdenas–Juárez, Cisneros–Gil, Delgado–Delgado, Flores–Vázquez, López–Cisneros, Manzanares–Hernández, Olvera–Salazar, Olvera–Trejo, Pérez–García, Reyes–Avila, Rivera–Martínez, Sauceda–Hernández, Serón–Hernández, Vázquez–Reyes, Velázquez–Valencia y Vicencio–Rocha

AL HOSPITAL GENERAL de MEXICO SSA

'Dr. Eduardo Liceaga'

Alma Mater de los Institutos Nacionales de Salud, y del Doctorado

- A las HH Autoridades presentes y anteriores
- A la Dirección de Investigación presente y anterior
- A los HH Comités de Investigación y Bioética presentes y anteriores
- A la Dirección de Enseñanza, presente y anteriores
- A la Coordinación de Maestrías y Doctorados, presente y anteriores
- A los pacientes que acuden para asistencia, orientación o colaboran en investigación
- A los Servicios de Genética y Audiología, a su Personal y pacientes
- A los amigos que ahí he conocido y a quien me da gusto saludar y recordar siempre

AL CONSEJO NACIONAL para PERSONAS con DISCAPACIDAD (CONADIS):

Motivación para actuar ante una realidad no siempre fácil ni alegre

- A las HH Autoridades, particularmente a quienes facilitaron la realización
- Lic. Francisco Cisneros Rivero +
- Dr. Oscar Martin Nacif Rojas
- Act. Yolanda Varela Chávez
- Act. Gerardo Polo Nieto
- A las personas que acuden para apoyo u orientación
- A los familiares de las personas discapacitadas

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Alma Mater del País y del Posgrado (Especialidad, Maestría, Doctorado)

- A las HH Autoridades presentes y anteriores
- A la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud presente y anterior
- Al H Sub-Comité de Ciencias Médicas presente y anteriores
- Al personal académico y administrativo del Posgrado, presente y anteriores
- Dra. Elba Rosa Leyva Huerta
- Lic. Magnolia Silva Méndez
- Lic. Ma. de los Angeles Torres Prieto
- Lic. Aleithia Nevarez
- Lic. Ana Brull
- Sra. Martha Vázquez
- Y a todo el personal que ahí labora y laboró, cuyos nombres omito. GRACIAS.

A MI COMITÉ TUTORAL:

Guías que facilitaron el camino para la meta actual

- Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias
- Dra. Gloria Eugenia Queipo García
- Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez

A MI COMITÉ DE CANDIDATURA Y JURADO DE EXAMEN:

Sinodales para la meta actual

- Dra. Maria Elena Yuriko Furuya Meguro
- Dr. Juan José Calva Mercado
- Dra. Alessandra Carnevale Cantoni
- Dra. Loren Sofía Orozco Orozco
- Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez
- Dra. Margarita Valdés Flores
- D.C. Gilberto Vargas Alarcón
- Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz

A MIS PROFESORES DE ANTAÑO:

Guías que facilitaron el camino en la Medicina, hasta la meta actual

- Dr. Donato Alarcón Segovia +
- Dr. Juan Abraham Bermúdez
- Dr. Jorge Alcocer Varela
- Dra. Elisa Alonso Vilatela
- Dr. Pedro Berruecos Villalobos +
- Dr. Francisco Esquivel Rodríguez +
- D.C. Rebecca Franco y Bourland
- Dr. Teodoro Gómez Trillo +
- Dr. José Luis González Galván
- Dr. Mario González Ramos +
- Dr. Julio Granados Arriola
- Dr. David Kershenobich Sefchovitz
- Dra. Susana Helena Kofman Epstein
- Dr. Rubén Lisker Yourkowitzky
- Dr. Osvaldo Máximo Mutchinik Baringoltz
- Dr. Sergio Ponce de León Rosales
- Dra. Florencia Vargas Vorackova +

A MIS COMPAÑEROS DE DOCTORADO:

Colegas siempre apreciados hacia la meta actual

- Dra. Dania Nimbe Lima Sánchez
- Dr. Julián Soto Abraham
- Asistentes y Monitores de los Seminarios de Investigación del Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga' SSA

AMIGOS Y COMPAÑEROS DEL SERVICIO DE GENÉTICA

Particularmente a la Dra. Ma. del Refugio Rivera Vega por aceptarme a colaborar en su línea de investigación. Y Mesa de Biología Molecular: D.D.C.C. Luz Ma. González Huerta, Héctor Urueta Cuéllar y Rafael Hernández Víquez.

AL POSIBLE LECTOR:

La primera mano externa amiga, ojos conocedores, juicio crítico objetivo y amable e ilustrativa compañía, pertenecen todos al Dr. Octavio Amancio Chassin, apasionado docente y médico farmacólogo Jefe de ese Departamento en el Hospital General de México 'Dr. Eduardo Liceaga', quien más de una vez me acompañó ante vicisitudes surgidas al interior mismo del Hospital a la atención de los pacientes. Recogí varias de sus observaciones como él escuchó mis objeciones. En gran parte por él es tal vez menos tedioso y extenso el texto (¡imagínate si no!) y desde luego las precisiones que mi Comité Tutorial me hizo las tomé muy en cuenta. Las observaciones y precisiones que mi Jurado de Examen hizo, fueron realmente muy valiosas y estimulantes. Pese a todo, no logré restar obesidad literaria a mi escrito, pero no está 'inflacionado'. Si aventurado en su interior encontraste algo ilustrativo o divertido, ya fue útil.

A MIS PADRES (mi querida *Generación 'P'*), en el LXXV Aniversario de su Matrimonio

A SU F₁ o PRIMERA GENERACION FILIAL (de la que yo mismo formo parte)

A NUESTRA F₁ o PRIMERA GENERACION FILIAL

Gracias a todos

DAME, SEÑOR, OÍDOS DE DISCÍPULO...

Francisco Loeza Becerra