

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz <sup>a</sup>; Linda Beatriz Dávila Solórzano <sup>b</sup>; Juan Antonio Vera Hinojosa <sup>c</sup>; Karla Lissette Flores Flores <sup>d</sup>

Estructura y genética de la Otosclerosis

*Structure and genetics of Otosclerosis*

*Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Vol. 3 núm.2, abril, ISSN: 2588-073X, 2019, pp. 372-389*

**DOI:** [10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.372-389](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.372-389)

**URL:** <http://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/452>

**Código UNESCO:** 3201.02 Genética Clínica

**Tipo de Investigación:** Artículo de Revisión

Editorial Saberes del Conocimiento

Recibido: 15/01/2019

Aceptado: 18/02/2019

Publicado: 31/04/2019

Correspondencia: [naty\\_alvarado@hotmail.com](mailto:naty_alvarado@hotmail.com)

- a. Médica; [naty\\_alvarado@hotmail.com](mailto:naty_alvarado@hotmail.com)
- b. Médica; [lindbed\\_2605@hotmail.es](mailto:lindbed_2605@hotmail.es)
- c. Médico; [juanantonioverahinojosa@gmail.com](mailto:juanantonioverahinojosa@gmail.com)
- d. Médico; [floresfkl@gmail.com](mailto:floresfkl@gmail.com)

### RESUMEN

La otosclerosis es una causa importante de pérdida de audición adquirida en la vida adulta que afecta exclusivamente al hueso temporal humano. Hasta hace poco, la etiopatogenia de la otosclerosis era un tema de estudio.

La experimentación genética, no obstante, ha progresado en gran medida los últimos años y reveló importantes señales sobre la causa de la otosclerosis. El objetivo de este artículo es repasar la genética de la otosclerosis con especial atención a los enlaces a la homeostasis ósea de la cápsula ótica. A diferencia de todos los otros huesos en el esqueleto humano, la cápsula ótica experimenta muy poca remodelación después del desarrollo, posiblemente debido a factores locales del oído interno. La otosclerosis es un proceso de aumento patológico del recambio óseo en la cápsula ótica, que en la mayoría de los casos conduce a la fijación del estribo, lo que resulta en una pérdida de audición conductiva. Aunque los factores ambientales tales como los estrógenos, el flúor y la infección viral han sido implicados, está claro que los factores genéticos juegan un papel importante en la manifestación de la otosclerosis. Desde un punto de vista genético, se considera que la otosclerosis es una enfermedad compleja con formas autosómicas dominantes raras causadas por un solo gen.

**Palabras Claves:** Proteínas Morfogenéticas Óseas 2 y 4; Genética; Cápsula Óptica; Otosclerosis; Factor de Crecimiento Transformante A1.

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

### **ABSTRACT**

Otosclerosis is an important cause of acquired hearing loss in adult life that exclusively affects the human temporal bone. Until recently, the etiopathogenesis of otosclerosis was a subject of study.

Genetic experimentation, however, has progressed greatly in recent years and revealed important signals about the cause of otosclerosis. The objective of this article is to review the genetics of otosclerosis with special attention to the links to bone homeostasis of the otic capsule. Unlike all other bones in the human skeleton, the otic capsule undergoes very little remodeling after development, possibly due to local factors of the inner ear. Otosclerosis is a process of pathological increase of bone turnover in the otic capsule, which in most cases leads to the fixation of the stapes, which results in a loss of conductive hearing. Although environmental factors such as estrogen, fluoride and viral infection have been implicated, it is clear that genetic factors play an important role in the manifestation of otosclerosis. From a genetic point of view, otosclerosis is considered a complex disease with rare autosomal dominant forms caused by a single gene.

**Key Words:** Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4; Genetics; Otic Capsule; Otosclerosis; Transforming Growth Factor A1.

### **Introducción.**

La otosclerosis es la causa más frecuente deterioro de la audición en la población blanca. En 1740, Valsalva fue el primero en hacer un enlace entre la pérdida de audición y fijación de estribo. En la otosclerosis, es importante distinguir la otosclerosis clínica e histológica, que fue destacada por primera vez en 1944 por (Guild, 1944). La otosclerosis histológica se caracteriza por una enfermedad sin ningún síntoma clínico, que sólo puede ser descubierto por la investigación del hueso temporal postmortem o por exploración tomográfica computarizada de alta resolución. Un gran estudio en Europa de 236 huesos temporales mostró una prevalencia del 2,5% sin diferencias entre sexos, una prevalencia similar de 2.56% fue encontrado en la población japonesa (Ohtani, Baba, & Suzuki, 2003). Sin embargo, la otosclerosis clínica se refiere a la presencia de otosclerosis en un sitio donde causa deficiencia auditiva. La prevalencia varía en diferentes etnias: es raro en los negros africanos, orientales, e indios sudamericanos, y más frecuentes en poblaciones de origen europeo, donde la prevalencia es del 0,3 al 0,4%.

Otra característica Es que la otosclerosis es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción de 1.4: 1 a 2: 1. A pesar de que la otosclerosis histológica es tan común en los japoneses como en las poblaciones europeas, los focos otosclerótica son menos frecuentes alrededor de la ventana oval, que puede explicar la baja incidencia de la otosclerosis clínica. Sin embargo, aún no se sabe si la remodelación ósea en la otosclerosis clínica e histológica está causada por el mismo gatillo

La otosclerosis clínica se caracteriza por una progresiva pérdida auditiva conductiva que es bilateral en el 85% de los casos. En el 10% de los pacientes, un componente neurosensorial

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

surge (Gordon, 1989). Basado en hallazgos histológicos, la otosclerosis clínica se puede dividir en 3 categorías, la primera categoría es la otosclerosis clásica, que se manifiesta como una pérdida de audición conductiva debido a la fijación del estribo, la segunda categoría se caracteriza por la fijación del estribo y afectación coclear que resulta en una pérdida auditiva mixta y la tercera categoría se manifiesta como una pérdida auditiva neurosensorial por daño coclear sin fijación de estribo.

La verdadera otosclerosis coclear, sin embargo, es un problema que ha sido ampliamente debatido. Los elementos más confusos de esta historia son la sobreestimada conducción ósea. El factor causante es el efecto Carhart, descrito por primera vez por Carhart en 1950. Este es un artefacto audiológico conocido que surge debido a la fijación de estribo. Debido a este fenómeno, los umbrales de conducción ósea no son un verdadero indicador para la función auditiva. Hoy en día, la pérdida auditiva neurosensorial que no se puede correlacionar con la edad del paciente se ha convertido en una característica aceptada de la otosclerosis.

El síntoma más frecuente asociado con la otosclerosis es el tinnitus. En un estudio, 45% de los pacientes reportaron tinnitus. Los síntomas como el desequilibrio y el vértigo son menos frecuentes en comparación con el tinnitus. Aproximadamente el 10% de los pacientes con otosclerosis reportan problemas vestibulares (Mazzoli, 2001).

Intervenciones microquirúrgicas como la estapedectomía y la estapedotomía puede restaurar el componente conductor de la pérdida de audición causada por la fijación de los estribos, pero no puede corregir el componente neurosensorial u otros síntomas. En algunos casos raros de grave implicación neurosensorial, una implantación coclear puede ser una buena

---

opción terapéutica. La enfermedad comienza típicamente entre las edades de 20 y 40 años, y hasta el 90% de los casos son menores de 50 años en el momento del diagnóstico. Sin embargo, un reciente estudio mostró que la edad promedio de los pacientes está aumentando. Posibles explicaciones dadas por los autores incluidas conciencia general mejorada de la salud, el uso de dosis bajas de anticoncepción, factores socioeconómicos cambiantes, y estrategias de vacunación contra el sarampión (Niedermeyer, 2007).

### **Metodología.**

Para el desarrollo de este proceso investigativo, se plantea como metodología la encaminada hacia una orientación científica particular que se encuentra determinada por la necesidad de indagar en forma precisa y coherente una situación, en tal sentido Dávila (2015) define la metodología “como aquellos pasos previos que son seleccionados por el investigador para lograr resultados favorables que le ayuden a plantear nuevas ideas”.(p.66)

Lo citado por el autor, lleva a entender que el desarrollo de la acción investigativa busca simplemente coordinar acciones enmarcadas en una revisión bibliográfica con el fin de complementar ideas previas relacionadas con la genética de la otosclerosis a través de una revisión de literatura, para así finalmente elaborar un cuerpo de consideraciones generales que ayuden a ampliar el interés propuesto.

### *Descripción del contexto*

Dentro de toda práctica investigativa, se precisan acciones de carácter metodológico mediante las cuales, se logra conocer y proyectar los eventos posibles que la determinan, así

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

como las características que hacen del acto científico un proceso interactivo ajustado a una realidad posible de ser interpretada. En este sentido, se puede decir, que la presente investigación corresponde al tipo documental, definido por Castro (2016), “se ocupa del estudio de problemas planteados a nivel teórico, la información requerida para abordarlos se encuentra básicamente en materiales impresos, audiovisuales y /o electrónicos”. (p.41).

En consideración a esta definición, la orientación metodológica permitió la oportunidad de cumplir con una serie de actividades inherentes a la revisión y lectura de diversos documentos donde se encontraron ideas explícitas relacionadas con los tópicos encargados de identificar a cada característica insertada en el estudio. Por lo tanto, se realizaron continuas interpretaciones con el claro propósito de revisar aquellas apreciaciones o investigaciones propuestas por diferentes investigadores relacionadas con el tema de interés, para luego dar la respectiva argumentación a los planteamientos, en función a las necesidades encontradas en la indagación.

### *Instrumentos*

El análisis correspondiente a las características que predomina en el tema seleccionado, lleva a incluir diferentes fuentes documentales encargadas de darle el respectivo apoyo y en ese sentido cumplir con la valoración de los hechos a fin de generar nuevos criterios que sirven de referencia a otros procesos investigativos. Para (Castro, 2016) las fuentes documentales incorporadas en la investigación documental o bibliográfica, “representa la suma de materiales sistemáticos que son revisados en forma rigurosa y profunda para llegar a un análisis del fenómeno”.(p.41). Por lo tanto, se procedió a cumplir con la realización de una lectura previa

---

determinada para encontrar aquellos aspectos estrechamente vinculados con el tema, con el fin de explicar mediante un desarrollo las respectivas apreciaciones generales de importancia.

### *Procedimiento*

La conducción de la investigación para ser realizada en función a las particularidades que determinan a los estudios documentales, tiene como fin el desarrollo de un conjunto de acciones encargadas de llevar a la selección de técnicas estrechamente vinculadas con las características del estudio. En tal sentido, (Bolívar, 2015), refiere, que es “una técnica particular para aportar ayuda a los procedimientos de selección de las ideas primarias y secundarias”. (p. 71).

Por ello, se procedió a la utilización del subrayado, resúmenes, fichaje, como parte básica para la revisión y selección de los documentos que presentan el contenido teórico. Es decir, que mediante la aplicación de estas técnicas se pudo llegar a recoger informaciones en cuanto a la revisión bibliográfica de los diversos elementos encargados de orientar el proceso de investigación. Tal como lo expresa, (Bolívar, 2015) “las técnicas documentales proporcionan las herramientas esenciales y determinantes para responder a los objetivos formulados y llegar a resultados efectivos” (p. 58). Es decir, para responder con eficiencia a las necesidades investigativas, se introdujeron como técnica de recolección el método inductivo, que hizo posible llevar a cabo una valoración de los hechos de forma particular para llegar a la explicación desde una visión general.

Asimismo, se emplearon las técnicas de análisis de información para la realización de la investigación que fue ejecutada bajo la dinámica de aplicar diversos elementos encargados de determinar el camino a recorrer por el estudio, según, (Bolívar, 2015) las técnicas de

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

procesamiento de datos en los estudios documentales “son las encargadas de ofrecer al investigador la visión o pasos que debe cumplir durante su ejercicio, cada una de ellas debe estar en correspondencia con el nivel a emplear” (p. 123). Esto indica, que para llevar a cabo el procesamiento de los datos obtenidos una vez aplicado las técnicas seleccionadas, tales como: fichas de resumen, textual, registros descriptivos entre otros, los mismos se deben ajustar al nivel que ha sido seleccionado.

### **Resultados.**

#### *La cápsula ótica*

#### *Desarrollo embriónico*

Hace 100 años, los otólogos conocían el desarrollo óseo único de la cápsula ótica. Consiste en una capa endosteal interna, una capa endocondral intermedia y una capa perióstica externa. La capsula otica surge en el desarrollo fetal a través de la osificación endocondral, un proceso de formación ósea en el que un cartílago modelo se hace primero, que luego se sustituye por hueso. Durante este proceso, los restos cartilaginosos no son a menudo eliminados cuando las células del cartílago degenerado están siendo reemplazadas por hueso primario. Estos remanentes se llaman globuli interossei y se encuentran en la capa endocondral intermedia (Sorensen, 1994).

#### *Condrogénesis de la cápsula ótica*

La cápsula ótica aparece inicialmente como una condensación de mesénquima perióstica alrededor del otocisto en desarrollo. Es en respuesta a los factores de crecimiento secretados por

---

el otocisto epitelio que forman los sitios de condensación celular. Las interacciones epitelio-mesenquimales son, por lo tanto, esenciales en el desarrollo embrionario de la cápsula ótica.

El factor de crecimiento transformante YA1 (TGF-A1) tiene un papel muy importante en todo este proceso de condrogénesis de cápsula ótica. En las primeras etapas, el epitelio ótico produce TGF-A1 para estimular la condrogénesis y para promover el crecimiento, y en una etapa posterior, TGF-A1 inhibirá selectivamente este proceso para permitir el espacio perilinfático, formación y modelado capsular (Frenz, 2001). Sin embargo, TGF-A1 solo no es suficiente, y otros factores de crecimiento como los factores de crecimiento de fibroblastos 2 y 3 (FGF-2 y FGF-3) son necesarios durante las primeras etapas de la condrogénesis. Proteínas morfogenéticas óseas 2 y 4 (BMP-2 y BMP-4), miembros de la superfamilia TGF-A, también estimulan la condrogénesis y promueven el crecimiento. Sin embargo, en etapas posteriores, no evocan una respuesta inhibitoria en la mesénquima periótica. La interacción sinérgica entre estos factores de crecimiento, y especialmente entre TGF-A1 y FGF-2, se considera el factor más importante durante la formación de la cápsula ótica porque puede evocar una respuesta condrogénica completa.

### *Características de la cápsula ótica*

El hueso es un tejido dinámico que se remodela continuamente por el proceso equilibrado de reabsorción ósea por osteoclastos y formación ósea por osteoblastos. Este proceso de remodelación ósea es responsable de la continua rotación y renovación del esqueleto, que es importante para establecer y mantener las características arquitectónicas del esqueleto durante el

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

crecimiento y en respuesta a demandas funcionales alteradas. Aunque la cápsula ótica es el hueso más duro de todo nuestro esqueleto, muestra muy poco hueso.

La tasa global de recambio óseo capsular es de aproximadamente 2.1% por año comparado con 10% anual para el resto del esqueleto. En la cápsula ótica, la remodelación ósea muestra un patrón gradual casi sin rotación cerca de los espacios perilinfáticos (0.13% / año) a tasas normales hacia la periferia. La inhibición del recambio óseo es más pronunciada alrededor de la cóclea y el vestíbulo que alrededor de los canales semicirculares.

La remodelación ósea y el equilibrio entre la formación ósea y la reabsorción en el esqueleto general están regulada por varios factores hormonales y bioquímicos. Un mecanismo de acoplamiento entre los osteoblastos y los osteoclastos juega el papel principal en este proceso y está establecido por varias moléculas, incluida la osteoprotegerina (OPG), el activador del receptor del factor nuclear YJB (RANK), ligando RANK (RANKL) y TGF- $\beta$ 1. Varios estudios recientes sugieren que OPG es el factor intrínseco que inhibe la remodelación ósea para mantener la función auditiva normal.

### *La patología de la otosclerosis*

#### *Enfermedad progresiva*

La otosclerosis es un proceso patológico que se caracteriza por una mayor tasa de remodelación ósea en la cápsula ótica. Este proceso tiene lugar en una región del hueso temporal que normalmente tiene un recambio óseo mínimo en adultos y aumenta la facturación a la tasa que se encuentra en el resto del esqueleto. En la otosclerosis, los focos de anomalía y la

---

deposición ósea es particularmente frecuente alrededor del óvalo y ventana redonda y en la cápsula ótica cercana a la cóclea, 3 lugares donde la inhibición de la remodelación ósea es más prominente. Sólo se produce la otosclerosis en el hueso temporal (Wang, Merchant, & McKenna, 2001).

La progresión de la otosclerosis se puede dividir en 4 etapas, en la primera etapa, la fase inflamatoria de resorción o activa, el hueso endocondral de la cápsula ótica es reabsorbido por los osteoclastos. Esto es iniciado por un estímulo patológico desconocido y afecto a ciertos sitios anatómicos como la fissula ante fenestrum y los glóbulos interóseos cerca de la ventana oval. Luego el hueso se sustituye por un tejido celular altamente fibroso y vascular, Posteriormente, se forma hueso nuevo. La segunda fase se caracteriza por la producción de un displásico hueso basófilo inmaduro y el llenado de la vascularización, espacios con tejido conjuntivo y la síntesis de fibrillas de colágeno. La tercera fase es la fase de remodelación en que el hueso basófilo se remodela y se convierte en un hueso acidófila menos vascular y más madura con una matriz laminada. En la cuarta y última fase, la madura o fase otosclerótica, mineralización de la displásica el hueso da como resultado un nuevo hueso compacto y denso con un patrón tejido característico (Arnold, 2007).

La fijación de la estepa comienza con la calcificación del ligamento anular, en este proceso, la lesión otosclerótica de la ventana oval se fusiona con la placa de apoyo estapedial. El estribo se fija posteriormente por esta lesión. El proceso se extiende a través del ligamento hasta la placa del pie hasta que no queda ningún resto del ligamento anular original.

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

### *Factores medioambientales*

En el pasado, una variedad de teorías se ha postulado para explicar el desarrollo de los focos otoscleróticos. Sobre los factores ambientales, todavía hay mucha controversia. Muchos estudios sugieren que factores endocrinos como el estrógeno o la anticoncepción oral pueden ser responsables del hecho de que las mujeres son más afectadas que los hombres. Sin embargo, la influencia de la anticoncepción oral no se ha podido confirmar en un gran estudio.

### *La genética de la otosclerosis*

(Toynbee, 1861) fue uno de los primeros en informar en 1861 un patrón familiar de pérdida de audición que probablemente representa otosclerosis. Quince años después, se realizó un estudio doble y encontró concordancia para estudios clínicos de otosclerosis en casi todos los 40 pares de gemelos monocigóticos, que apoyaba las hipótesis tempranas que la otosclerosis tiene una importante base genética.

Los primeros estudios genéticos destinados a definir un modo de herencia. En 1922, Albrecht fue el primero en concluir que la otosclerosis podría heredarse como una enfermedad autosómica dominante en ciertas familias. Esta hipótesis se apoyó en 1960 y encontró que, en la mayoría de las familias autosómicas dominantes, la penetrancia es incompleta y se encuentra entre el 25 y el 40%. A finales de la década de 1960, en la base de un estudio genético detallado en la otosclerosis con familias más grandes, (Thys & Van Camp, 1970) también concluyeron que la otosclerosis es una enfermedad autosómica dominante con 40% de penetrancia. Este hallazgo fue confirmado por otros estudios en 1975 y 1984. Aunque los cálculos matemáticos mostraron

---

que otros modos de herencia son altamente improbable, los estudios fechados entre 1960 y 1975 podrían no descartar completamente esta posibilidad.

Las enfermedades complejas o multifactoriales son causadas por una interacción de varios factores ambientales y factores genéticos. Cuando miramos todos estos datos hoy, la causa genética compleja de la otosclerosis es, con mucho, la más importante explicación probable para la mayoría de los casos. Claramente, también existen formas autosómicas dominantes, a menudo con penetrancia reducida. Esto no es diferente de muchas otras enfermedades frecuentes para las cuales existen formas tanto genéticas como monogénicas complejas. Las enfermedades genéticas y las enfermedades monogénicas necesitan una diferente estrategia de investigación para identificar los genes implicados.

### *Formas monogénicas de la otosclerosis*

Para buscar genes implicados en enfermedades monogénicas, la clonación posicional es la mejor estrategia, y el análisis de vinculación es un factor clave. El análisis de ligamiento es una técnica para identificar la localización cromosómica de la enfermedad causante de la mutación por medio de marcadores genéticos en una familia con una enfermedad monogénica. Un locus está vinculado cuando los marcadores analizados se segregan junto con la enfermedad en la familia. Primero, se recoge una familia con muchos miembros afectados. Investigar vinculación para autosómico.

Enfermedades hereditarias dominantes como la otosclerosis, como regla de oro, más de 10 miembros de la familia afectados y se requieren sibs no afectados para alcanzar un enlace estadísticamente significativo. En el caso de la otosclerosis, los investigadores por lo general

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

primero investigan si la familia está vinculada a cualquiera de los loci conocidos. Hoy en día, 7 loci ya han sido localizado (OTSC1 - 5, 7 y 8). Un locus, el OTSC6, ha sido reservado por el Comité de Nomenclatura organizacional del Genoma Humano pero no ha sido publicado aún. Cuando se vincula a lo conocido y se excluyen las regiones, se puede realizar una exploración completa del enlace del genoma aproximadamente 500 marcadores microsatélite o al menos 2,000 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) se pueden utilizar como marcadores genéticos. Un solo nucleótido los polimorfismos son pequeñas variaciones en la secuencia del ADN en el que 1 nucleótido (A, T, G o C) se sustituye por otro. Los polimorfismos de un solo nucleótido son muy frecuentes en todo el genoma y, en promedio, se produce 1 SNP cada 1.000 pares de bases. Para la mayoría de los SNP, el nucleótido en esa posición puede ser 1 de 2 nucleótidos. Estos 2 posibles nucleótidos se llaman alelos. Esto significa que una persona que tiene 2 copias de cada cromosoma autosómico puede tener 2 alelos por cada SNP. La combinación de estos 2 Alelos se llama genotipo.

Cuando el enlace se encuentra en una determinada región de cromosoma, este locus puede ser refinado con marcadores adicionales. Posteriormente, se revisan las bases de datos genéticas para ver qué genes residen en la región enlazada. Los genes en este intervalo enlazado están sujetos a análisis de mutación para identificar la mutación causal. Los genes para la otosclerosis pueden ser genes que están directamente o participa indirectamente en el metabolismo óseo. Sin embargo, para la fecha, ninguno de los genes que causan la otosclerosis ha sido identificado a pesar de la localización cromosómica conocida de 7 de ellos.

Muchos pacientes con otosclerosis no tienen antecedentes familiares de otosclerosis o no muestran un mendeliano claro o segregación de la enfermedad. Estos pacientes representan la forma compleja de la otosclerosis causada por el medio ambiente y factores genéticos.

### **Conclusiones.**

Gracias a una buena comprensión del metabolismo óseo de la cápsula ótica y los desarrollos recientes en los métodos para estudiar enfermedades complejas, los últimos años han sido de notable progreso en la identificación de genes.

Desde un punto de vista genético, la otosclerosis puede verse como una enfermedad compleja en la que los factores genéticos y ambientales confieren susceptibilidad a la enfermedad, con formas autosómicas dominantes raras en las que 1 gen causa la otosclerosis. Sin embargo, familias autosómica dominantes de otosclerosis lo suficientemente grandes como para realizar un estudio genético de vinculación son raros, y con frecuencia, factores tales como reducción de la penetrancia complica el análisis. Hasta la fecha, para la forma monogénica, 7 loci autosómicos dominantes (OTSC1Y5, 7 y 8) ya se han publicado, pero ninguno de los genes causantes de desasosiego ha sido identificado.

Por la forma compleja de la otosclerosis, diferentes genes (TGFB1, BMP2, BMP4, COL1A1, AGT, ACE) se informó que el sistema HLA estaba asociado para la otosclerosis, solo las asociaciones con TGFB1, BMP2 y BMP4 replicado convincentemente, mientras que para otros estudios, los resultados han sido contradictorios.

## Estructura y genética de la Otosclerosis

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

Más importante, esta revisión demuestra que tanto los estudios genéticos de asociación y el análisis de la expresión génica para la otosclerosis apuntan a la misma dirección, a saber, la vía TGFA1. El estudio de asociación muestra que un aumento de la actividad de TGF-A1 protege contra la otosclerosis, mientras que el estudio de expresión génica mostró evidencia de disminución de la señalización de TGF-A1 en hueso otosclerótico. Lo que podemos concluir es que TGF-A1 y los genes involucrados en la señalización TGF-A1 son importantes en la patogénesis de la otosclerosis, y la investigación adicional en esta área será de mayor importancia.

### **Bibliografía.**

- Arnold, W. (2007). Some remarks on the histopathology of otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol*, 65(1), 25-30.
- Frenz, D. (2001). Growth factor control of otic capsule chondrogenesis. *Einstein Quarterly Journal of Biology and Medicine*, 18(1), 7-14.
- Gordon, M. (1989). The genetics of otosclerosis: a review. *Am J Otol*, 10(6), 426-438.
- Guild, S. (1944). Histologic otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 53(1), 246–266.
- Mazzoli, M. (2001). Otosclerosis: are familial and isolated cases different disorders? *Journal of Audiological Medicine*, 10(1), 49-59.
- Niedermeyer, H. (2007). *Evidence of increased average age of patients with otosclerosis*.
- Ohtani, I., Baba, Y., & Suzuki, T. (2003). Why is otosclerosis of low prevalence in Japanese? *Otol Neurotol*, 24(3), 377-381.
- Sorensen, M. (1994). *Temporal bone dynamics, the hard way. Formation growth, modeling, repair and quantum type bone remodeling in the otic capsule*.
- Thys, M., & Van Camp, G. (1970). Genetics of otosclerosis. *Otol Neurotol*, 30(8), 1021-1032.
- Toynbee, J. (1861). *Pathological and surgical observations on the diseases of the ear*.

## **Estructura y genética de la Otosclerosis**

Vol. 3, núm. 2., (2019)

Natalia del Carmen Alvarado de la Cruz; Linda Beatriz Dávila Solórzano; Juan Antonio Vera Hinojosa; Karla Lissette Flores Flores

---

Wang, P., Merchant, S., & McKenna, M. (2001). Does otosclerosis occur only in the temporal bone? *Am J Otol*, 20(2), 162-165.