



Archivos de Medicina (Col)
ISSN: 1657-320X
medicina@umanizales.edu.co
Universidad de Manizales
Colombia

Álvarez Hernández, Luis Felipe; Martínez Sánchez, Lina María; Jaramillo Jaramillo, Laura
Isabel

Enfermedades otorrinolaringológicas: una mirada genética
Archivos de Medicina (Col), vol. 17, núm. 1, enero-junio, 2017, pp. 142-149
Universidad de Manizales
Caldas, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273851831015>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ENFERMEDADES OTORRINOLARINGOLÓGICAS: UNA MIRADA GENÉTICA

LUIS FELIPE ÁLVAREZ HERNÁNDEZ¹, LINA MARÍA MARTÍNEZ SÁNCHEZ², LAURA ISABEL JARAMILLO JARAMILLO³

Recibido para publicación: 28-02-2017 - Versión corregida: 07-04-2017 - Aprobado para publicación: 28-04-2017

Resumen

Las enfermedades otorrinolaringológicas tienen una elevada incidencia en la población general, alrededor del 40% de las consultas a los servicios de salud se comprenden por motivos de consulta que incluyen alteraciones de oído, nariz y faringolaringe. Dichas patologías comúnmente reciben un abordaje erróneo que dificulta el establecimiento del diagnóstico específico lo que conlleva a un enfoque terapéutico inadecuado. En la actualidad existen diferentes técnicas moleculares que facilitan la identificación oportuna de algunos patógenos y a la vez ofrecen nuevas alternativas de tratamiento y manejo, a pesar de que muchas de estas aún requieren estudios con mayor rigor, ofrecen la posibilidad de desarrollar nuevas formas de abordar al paciente.

Palabras clave: otolaringología, enfermedades otorrinolaringológicas, genética, polimorfismo genético.

Álvarez-Hernández LF, Martínez-Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Enfermedades otorrinolaringológicas: una mirada genética. Arch Med (Manizales) 2017; 17(1):142-9.

Otorhinolaryngological diseases: a genetic view

Summary

Otorhinolaryngological diseases have a high incidence in the general population; about 40% of the consultations to the health services are for reasons that referal that include alterations of ear, nose and pharyngolaryngeal. Such pathologies commonly receive an erroneous approach that makes it difficult to establish the specific diagnosis leading to an inadequate therapeutic approach. Currently, there are different molecular techniques that facilitate the timely identification of some pathogens and offer new alternatives for

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 17 N° 1, Enero-Junio 2017, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Álvarez Hernández L.F.; Martínez Sánchez L.M.; Jaramillo Jaramillo L.I.

- 1 Estudiante, Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono: +57(4) 4488388 email: luis.alvarezh@upb.edu.co
- 2 MSc, Docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono: +57(4) 4488388 email: linam.martinez@upb.edu.co. Autor de correspondencia
- 3 Estudiante, Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono: +57(4) 4488388 email: laurajaramilloj94@gmail.com

treatment and management, although many of these still require more rigorous studies, offer the possibility of developing new ways of approaching patient.

Key words: otolaryngology, otorhinolaryngologic diseases, genetics, polymorphism genetic

Introducción

Las prácticas en otorrinolaringología se remontan a la antigüedad, existen registros de cirugías otorrinolaringológicas (ORL) que datan de 2500 AC, sin embargo, sólo se constituyó como especialidad hacia los inicios del siglo XIX, acompañada de la aparición e implementación de la endoscopia. Esta es una especialidad que comprende el manejo clínico y quirúrgico de las patologías de oído, fosas nasales, senos paranasales, faringe y laringe, con un enfoque basado en la prevención, diagnóstico y tratamiento [1].

Las enfermedades otorrinolaringológicas tienen una elevada incidencia en la población general, tanto en patologías agudas como crónicas; esto se refleja en la atención médica primaria, donde alrededor del 40% de los motivos de consulta en la práctica clínica diaria se componen por problemas de oído, nariz y faringolaringe [2,3].

Es de gran importancia resaltar que en el abordaje clínico diario de las patologías ORL se presentan de forma común errores en el establecimiento del diagnóstico específico, principalmente debido a una anamnesis inadecuada o un examen físico incorrecto o insuficiente; como consecuencia los pacientes reciben un abordaje terapéutico inapropiado y no son remitidos oportunamente a servicios de atención especializada [4].

En la actualidad la biología molecular, bioquímica, genómica, transcriptómica y proteómica son áreas científicas especializadas que se presentan como nuevas alternativas para complementar el abordaje terapéutico otorrinolaringológico, con base en el conocimiento

de los diferentes elementos genéticos que intervienen en las patologías ORL, con estas se busca ir más allá de lo que comúnmente se conoce de la fisiopatología de las enfermedades, para hacer un enfoque más detallado de la etiología y procesos alterados dentro de la enfermedad, con el fin de intervenir desde el origen de los mismos [5].

Generalidades

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad de presentación común en la población infantil, cerca del 90% de los niños la padecen en los primeros 5 años de vida [6,7]. La etiopatogenia de esta afección se atribuye principalmente a procesos infecciosos, los cuales pueden convertirse en recurrentes y llevar a diversas complicaciones como ruptura de la membrana timpánica, sordera por conducción, déficit del lenguaje o problemas en el desarrollo educativo [6]. Además de esto, la disfunción en la trompa de Eustaquio es un factor fundamental para el desarrollo de OMA; algunos factores como hipertrofia adenoidea, rinitis alérgica y anomalías en la pirámide nasal favorecen esta disfunción y consecuentemente el desarrollo de OMA [8].

La OMA puede ser secundaria a una complicación durante una infección respiratoria de vías superiores (URI-por sus siglas en inglés). Durante estas infecciones las citoquinas juegan un papel importante en la defensa, debido a su función, cuando se activan generan secreción nasal e inducen inflamación y la presencia de infecciones respiratorias severas [9].

El proceso inflamatorio desencadenado como respuesta al agente etiológico es característico en esta patología, este es un paso

crítico que contribuye con la defensa del hospedero, sin embargo, este mismo en ocasiones se convierte en un proceso perjudicial para el ser humano, favoreciendo significativamente el desarrollo, la progresión de la otitis media (OM) y la presentación de las diferentes formas clínicas de la misma, entre las cuales se puede encontrar la OM con efusión, crónica purulenta y crónica con colesteatoma [8].

Otra patología ORL de presentación común es la Rinitis Alérgica (RA), la cual está definida como una inflamación de la mucosa nasal que es inducida por alérgenos, ocasionando síntomas como: estornudos, congestión, secreción, prurito y obstrucción nasal. Es una enfermedad atópica, que se caracteriza por presentar niveles altos de inmunoglobulina E (IgE) sérica, sobreproducción de linfocitos T ayudadores, citoquinas y acumulación de eosinófilos en la mucosa nasal [10,11].

Los síntomas relacionados con la faringe son otro motivo de consulta frecuente tanto en los servicios generales como especializados; la faringitis aguda ocurre en 1.3% de los pacientes hospitalizados, sus manifestaciones son muy poco específicas y pueden confundirse con un resfriado común de origen viral; es importante resaltar que solo 5 a 15% de los casos en la población adulta corresponden a etiología bacteriana (*Streptococcus pyogenes*), es decir, la mayoría de estas corresponden a cuadros virales que no requieren tratamiento antibiótico [12].

Otras alteraciones ORL comunes en el medio, están relacionadas con las actividades de la vida diaria que ejercen los pacientes, por ejemplo, en algunas profesiones, la voz es el principal medio de trabajo, lo cual obliga a un sobreesfuerzo de la misma que paulatinamente se va convirtiendo en un hábito y consecuentemente se altera el mecanismo de producción vocal de forma prolongada llevando a condiciones conocidas como disfonías [13]. La patogenia y el mantenimiento de las disfonías funcionales, se pueden comprender mejor al

enfocarse en los factores epidemiológicos tanto de los desencadenantes como de los favorecedores, que provocan el sobreesfuerzo vocal; en este punto es importante resaltar que no solo son situaciones normales de la vida cotidiana las que llevan a alteraciones de este tipo, así mismo se tienen diferentes afecciones agudas o crónicas que participan en la fisiopatología de estas alteraciones vocales. Dentro de estos factores antes mencionados se encuentran patologías como [13]:

- Laringitis aguda o por reflujo
- Traumatismo laríngeo
- Procesos alérgicos
- Amigdalitis
- Sinusitis
- Faringitis

Finalmente, otra patología que cobra importancia en el medio debido a sus consecuencias es la hipoacusia; alrededor del 50% de los niños con sordera profunda se pueden catalogar de origen genético en el cual están involucrados una gran cantidad de genes, que son la causa de la heterogeneidad en la sordera hereditaria [14].

Epidemiología

La distribución de la patología ORL tiene un predominio de aquellas de origen otológico, seguidas de enfermedades inflamatorias crónicas. En Chile se reportó un 50% de motivos de consulta por patología otológica y las enfermedades que más frecuentemente motivaron la consulta fueron la otitis media crónica (OMC) con el 20%, seguida de patología infecciosa amigdalina y rinosinusal [2].

La OMA es una de las patologías más comunes de origen infeccioso, principalmente en los menores de 2 años, además de ser la primera causa de prescripción de antibióticos a dicha edad. En América Latina y el Caribe existen reportes de 980.000 a 1.500.000 casos de OMA aproximadamente, para el año 2009 [15]. La complicación más frecuente de la

OMA, es la mastoiditis aguda (MA), aunque el uso de antibióticos redujo su frecuencia; en la actualidad tiene una incidencia por año de 1,2 a 4,2 por 100.000 en los menores de 14 años en países desarrollados [16].

Se ha observado incremento de la hipoacusia infantil respecto al aumento de la edad, partiendo de la incidencia perinatal de 5 a 10 reportes por cada 1.000 nacidos vivos (incluyendo hipoacusias unilaterales y leves) y llegando a cifras de 7,6% entre los 6 y 11 años y 9% teniendo en cuenta las hipoacusias leves y unilaterales. Se ha estimado que los países de bajos recursos tienen más prevalencia de las hipoacusias, con un 25% de los afectados que inician dicho proceso patológico desde la niñez, lo que se ha visto asociado con bajo rendimiento escolar y con la continuación de la pobreza [17]. Existen consecuencias graves que genera la sordera infantil como la alteración del desarrollo intelectual, social y emocional; a pesar de estas consecuencias, las hipoacusias leves y moderadas son las más difíciles de diagnosticar, ya que no se detectan en un 50% de los casos en niños [17].

Las patologías otológicas en pacientes con síndromes genéticos y malformaciones congénitas más frecuentes son las craneofaciales en especial las de oído. La otitis media serosa en los pacientes con síndrome de Down se puede manejar con tubos de ventilación, pero en algunas oportunidades se tiene que realizar el procedimiento de nuevo [18].

Dentro de las malformaciones congénitas, la fisura labiopalatina ocupa el segundo lugar, y tiene una incidencia de 1/1.000 nacidos vivos; de los cuales el labio-paladar hendido, paladar hendido y labio hendido, representan el 50%, 30% y 20% respectivamente [18]. Por otra parte, puede presentarse una prevalencia del 1 al 5% de fístula auris, por lo general en el margen del hélix, su principal complicación es la infección y puede acompañarse con los síndromes de Treacher-Collins, de Goldenhar y braquiootorrenal [18].

Genética de las enfermedades ORL

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP-por sus siglas en inglés) son un elemento importante en la genética de muchas patologías, ya que incluyen la codificación de secuencias genéticas, regiones no codificantes de genes y regiones intergénicas, lo que produce un cambio en la expresión de una proteína y el desarrollo de algunas enfermedades [19].

La OMA tiene un componente genético importante, en donde prima la heredabilidad, además de estar asociada a otros factores severos, como: patógenos, medio ambiente, corta edad, entre otros [7]. Se calcula que la susceptibilidad para heredar OMA, se encuentra entre un 40 y 60%; los factores genéticos asociados con el incremento de la susceptibilidad, están relacionados con los genes reguladores de la producción de citoquinas, influyendo en la severidad y los procesos inflamatorios [7,20].

Los componentes de la respuesta inmune innata que se han relacionado con la susceptibilidad de la OM son receptores tipo Toll (TLR - Toll-like receptors), CD14, lectinas asociadas a la manosa y surfactantes. Los TLR pertenecen a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR - pattern recognition receptors), responsables de la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimoquinas como interleuquinas, TNF α e interferones. Por su parte los CD14 juegan un importante papel en la defensa contra microorganismos, especialmente en edades tempranas; en la literatura se ha descrito un polimorfismo funcional en el promotor del gen de estas células, donde se está estudiando el rol del alelo T que se piensa consiste en una mejora en la actividad transcripcional y por lo tanto mejorar la respuesta inmune. Las lectinas son similares a los TLR, funcionan como PRR y activan el sistema del complemento; se han identificado tres SNP conocidos como B (Gly54Asp, rs1800450), C (Gly57Glu, rs36062788) y D (Arg52Cys,

rs5030737) los cuales se encuentran relacionados con el proceso de la respuesta inmune y por tanto juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad [21].

La OM es una enfermedad en la que se debe ahondar en el ámbito genético. Recientemente se han encontrado más de 420 genes relacionados con esta patología, incluyendo los genes que codifican para TLR4, FBXO11, TNFa, entre otros. Además, se han encontrado SNP relacionados con ciertos locus como: 19q13.43, 10q26.3, 2q31.1, 17q12, 10q22.3 asociadas a la enfermedad crónica y recurrente; 2p23.1 (genes CAPN14, GALNT14), 20q11.21 (gen BPIFA) para la OM en general; sin embargo las asociaciones no han sido ampliamente estudiadas y definidas [22].

Un SNP en el gen de una citoquina, puede modular su producción; por ejemplo, la producción de interleuquina 6 (IL-6) y TNF α normalmente se asocia con URI y OM, sin embargo, contrario a esto también se han encontrado SNP asociados con IL-10, IL-1 β , IL-5 e IL-8 y en este caso se han definido funciones protectoras por parte de estas citoquinas en URI [9].

En las sorderas congénitas no sindrómicas se han identificado más de 100 loci involucrados, además, de una elevada variabilidad genética, el patrón de herencia que más se presenta es el autosómico recesivo, y en su mayoría se produce por alguna mutación en el locus DFNB1 13q11-q12.8, donde están los genes que codifican la proteína conexina 26. Hay otros casos de sordera autosómica dominante y sorderas sindrómicas que están relacionadas con mutaciones en el mismo gen y que se acompañan con manifestaciones dermatológicas [23].

Los factores neurotróficos derivados del cerebro (BDNF-por sus siglas en inglés) juegan un rol importante en el desarrollo de la RA, de estos factores hace parte una proteína secretora perteneciente a la familia de las neurotrofinas, que interviene en la estabilización de ciertos procesos

neurales y contribuye en la fisiopatología. Los reportes de las variantes genéticas de los BDNF se han asociado con el riesgo de padecer asma severa, incluso se ha encontrado el aumento de los niveles en sangre de pacientes con estos fenotipos [24]. En ambas patologías, igualmente se ha identificado una asociación entre el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 -PTPN22 (por sus siglas en inglés) localizado en el cromosoma 1p13.2 y el antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico - CTLA-4 (por sus siglas en inglés) que probablemente tienen un rol en la fisiopatogenia de estas [19].

Como ya se ha mencionado, se ha visto que algunas variaciones en diferentes citoquinas se relacionan con el desarrollo o complicación de algunas patologías ORL; por ejemplo, en la fisiopatología de la RA se ha identificado un SNPs que codifica la IL-13, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 5q31, en el que ocurre una sustitución de una arginina por una glutamina, generando anomalías de las funciones de dicha interleuquina, lo que conlleva a una mala producción de IgE por la activación de ciertas moléculas [11]. Así mismo, el SNPs del gen rs40401 que codifica para IL-3, representa un factor de riesgo para padecer rinoconjuntivitis [25].

La rinosinusitis es una patología de origen multifactorial incluyendo la predisposición y las deficiencias genéticas. Debido a esto se han realizado estudios que pueden orientar sobre la herencia de esta patología, principalmente en aquellos pacientes que se acompañan de pólipos nasales con 14 a 42% de heredabilidad; además de dichos pólipos se han visto implicadas otras alteraciones como el asma [26]. Entre los genes relacionados con la respuesta inmune innata asociados a rinosinusitis están: gen de la aciloxiacetil hidroxilasa, gen de la Interleuquina 10, gen de la interleuquina 4, gen del receptor asociada a kinasa 4 (IRAK4), entre otros [26].

Como se señaló, las alteraciones genéticas no solo influyen en el desarrollo de las patologías, también juegan un papel importante en

posibles complicaciones, por ejemplo, en la hipoacusia neurosensorial se pueden encontrar algunas mutaciones en el DNA mitocondrial, una de ellas es la A1555G del gen MTRNR1 está implicada en el empeoramiento de la patología después de la exposición a aminoglucósidos como la estreptomina [27].

La amigdalitis recurrente es un trastorno otorrinolaringológico muy común dentro de la población pediátrica, el tratamiento se da principalmente con antibióticos o con la remoción quirúrgica de las amígdalas. Esta recurrencia se da gracias a la actividad secuencial de citoquinas proinflamatorias como el interferón γ (IFN γ) y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α); la gravedad de esta patología está determinada por la sobreproducción o el déficit de citoquinas anti-inflamatorias como la Interleuquina 10 (IL-10) y Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) [27]. De acuerdo a esto, se han encontrado mutaciones polimórficas de los genes encargados de regular la producción de tales citoquinas como el SNP en el que ocurre un cambio de Timinina por Adenina en dirección 5' al final de la región repetida CA en el primer intrón (+T874A) [28].

En la faringitis o faringoamigdalitis estreptocócica se han encontrado numerosos factores de virulencia codificados genéticamente como el pili, proteínas M, leucocidinas, estreptolisinas, proteínas inhibidoras del complemento y superantígenos, que suponen mecanismos de los cuales dispone el microorganismo para atacar el sistema inmune del hospedero [29]. Así mismo, la genética no solo influye en cambios en la historia natural de la enfermedad, también juega un papel importante en el desarrollo de resistencia frente a los tratamientos comúnmente empleados a través de bombas de eflujo, estrategias de evasión leucocitaria y un mecanismo recientemente estudiado conocido como transferencia horizontal de genes (HGT por sus siglas en inglés), estos mecanismos no solo confieren una virulencia adicional, sino que le permiten a la bacteria capacidad de resis-

tencia y de alterar la regulación de diferentes genes, mediante un flujo activo a través de las bombas transmembrana codificadas por el gen *mef* y las modificaciones ribosomales por el *Erm* [29-31].

Además de las utilidades ya mencionadas, en la faringoamigdalitis estreptocócica también se emplea la secuenciación de la región N-terminal hipervariable del gen que codifica para la proteína M (emm) como estándar de oro para el aislamiento del *Streptococcus* del grupo A [32].

Todo esto demuestra que los amplios descubrimientos por parte de la biología molecular son herramientas que dentro de poco tiempo estarán a la mano del médico tratante no solo como herramientas diagnósticas sino también para abordar al paciente desde la farmacología molecular.

Conclusión

Las enfermedades otorrinolaringológicas son patologías comunes en la práctica clínica diaria, su espectro es amplio, desde afecciones simples que pueden ser tratadas por el médico general, hasta otras muy complejas que requieren de una remisión prioritaria al especialista; así mismo, se presenta en todas las edades y condiciones de vida.

Los avances científicos han permitido explorar nuevas alternativas en el campo de la medicina enfocadas en dar un abordaje genético a las patologías, esto ha permitido al médico tener una gran ventaja frente a la historia natural de la enfermedad, ya que en ocasiones permite predecir el riesgo de desarrollar cierta patología, conocer el posible desenlace y tener diferentes blancos moleculares en el momento de elegir el tratamiento específico.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Fuentes de financiación: El presente trabajo tuvo fuentes de financiación.

Literatura citada

1. Astudillo D, Ulloa J, Ulloa P. **Experiencia quirúrgica del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Guillermo Grant Benavente durante el periodo 2007-2011.** *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2012; 72(2):175-180.
2. Alzérreca E, Seymour C, Panussis F, Stott C. **Estudio epidemiológico descriptivo de pacientes presentados al Comité de Oído del Servicio de ORL del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre los años 2004 y 2011.** *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2012; 72(3):243-48.
3. Seymour C, Pardo J, Bahamonde H. **Patología otorrinolaringológica ambulatoria en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante el año 2008: Reporte de 9.157 pacientes.** *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2011; 71(3):237-40.
4. Ruz S, Breinbauer H, Arancibia M. **Análisis epidemiológico de la patología otorrinolaringológica ambulatoria en el Hospital San Juan de Dios.** *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2009; 69(3):227-32.
5. Li JD, Hermansson A, Ryan AF, Bakaletz LO, Brown SD, Cheeseman MT, et al. **Panel 4: Recent advances in otitis media in molecular biology, biochemistry, genetics, and animal models.** *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148(4 Suppl):E52-63.
6. Rye MS, Scaman ES, Thornton RB, Vijayasekaran S, Coates HL, Francis RW, et al. **Genetic and functional evidence for a locus controlling otitis media at chromosome 10q26.3.** *BMC Med Genet* 2014; 15:18.
7. Esposito S, Marchisio P, Orenti A, Spena S, Bianchini S, Nazzari E, et al. **Genetic Polymorphisms of Functional Candidate Genes and Recurrent Acute Otitis Media With or Without Tympanic Membrane Perforation.** *Medicine* 2015; 94(42):e1860.
8. Bernkopf E, Lovato A, Bernkopf G, Giacomelli L, De Vicentis GC, Macri F et al. **Outcomes of Recurrent Acute Otitis Media in Children Treated for Dental Malocclusion: A Preliminary Report.** *Biomed Res Int* 2016; 2016:2473059.
9. Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T, Jennings K, Matalon R, Block S, Patel JA. **Polymorphisms of immunity genes and susceptibility to otitis media in children.** *PLoS One* 2014; 9(4):e93930.
10. Gu Z, Hong SL, Ke X, Shen Y, Wang XQ, Hu D, et al. **FCRL3 gene polymorphisms confer autoimmunity risk for allergic rhinitis in a Chinese Han population.** *PLoS One* 2015; 10(1):e0116419.
11. Ying XJ, Zhao SW, Wang GL, Xie J, Xu HM, Dong P. **Association of interleukin-13SNP rs20541 with allergic rhinitis risk: a meta-analysis.** *Gene* 2013; 521(2):222-6.
12. Wessels MR. **Streptococcal Pharyngitis.** *N Engl J Med* 2011; 364:648-55.
13. Elhendi Halawa W, Caravaca-García A, Santos-Pérez S. **Estudio epidemiológico de pacientes con disfonías funcionales.** *An Orl Mex* 2012; 57(1):44-50.
14. Quintero J, García D, Hernández M, Báez L, Valls O. **Hipoacusia neurosensorial en un síndrome de Noonan y secuencia Poland.** *Rev Cubana Pediatr* 2010; 82(3):62-68.
15. Rosenblut M, Maúl X, Rosenblut A. **Incidencia de otitis media aguda en niños del sector Sur Oriente de Santiago antes y después de la implementación de vacuna antineumocócica 10 valente en el programa nacional de inmunizaciones.** *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2013; 73(3):238-42.
16. Navazo-Eguía AI, Conejo-Moreno D, De-La-Mata-Franco G, Clemente-García A. **Acute mastoiditis in the pneumococcal vaccine era.** *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62(1):45-50.
17. Cardemil F, Mena P, Herrera J, Fuentes E, Sanhueza D, Rahal M. **Prevalencia y causas de hipoacusia en una muestra de escolares de la zona sur de Santiago.** *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2016; 76(1):15-20.
18. Beltrán-Zavala E, Juárez-Nieto OJ. **Enfermedades otológicas en pacientes con síndromes genéticos y malformaciones congénitas: experiencia en el Hospital Juárez de México.** *An Orl Mex* 2010; 55(3):97-100.
19. Song SH, Wang XQ, Shen Y, Hong SL, Ke X. **Association between PTPN22/CTLA-4 Gene Polymorphism and Allergic Rhinitis with Asthma in Children.** *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15(5):413-419.
20. McCormick DP, Grady JJ, Diego A, Matalon R, Revai K, Patel JA, et al. **Acute otitis media severity: association with cytokine gene polymorphisms and other risk factors.** *Int J Pediatr otorhinolaryngol* 2011; 75(5):708-12.
21. Mittal R, Robalino G, Gerring R, Chan B, Yan D, Grati M, Liu XZ. **Immunity genes and susceptibility to otitis media: a comprehensive review.** *J Genet Genomics* 2014; 41(11):567-81.
22. Van Ingen G, Li J, Goedegebure A, Pandey R, Li YR, March ME, et al. **Genome-wide association study for acute otitis media in children identifies FNDC1 as disease contributing gene.** *Nat Commun* 2016 28; 7:12792.

23. Mendelsberg-Fishbein P, Márquez-Ávila C, García-Delgado C, Sánchez-Boiso A, Rodríguez-Espino B, Vázquez-Martínez E, 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.
24. Jin P, Andiappan AK, Quek JM, Lee B, Au B, Sio YY, et al. **A functional brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variant increases the risk of moderate-to-severe allergic rhinitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(6):1486-93.e8.
25. Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. **IL3 SNP rs40401 variant is a risk factor for rhinoconjunctivitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa maternal and child health study.** *Cytokine* 2013; 64(1):86-9.
26. Halderman A, Lane AP. **Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis.** *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50(1):13-28.
27. Morales C, Gallo-Terán J, Señaris B, Fontalva A, González-Aguado R, Fernández-Luna JL. **Prevalencia de la mutación A1555G del gen MTRNR1 en pacientes con hipoacusia postlocutiva sin antecedentes familiares de sordera.** *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62(2):83—86.
28. Bergallo M, Gambarino S, Loiacono E, Vergano L, Galliano I, Montanari P, et al. **Evaluation of IFN- γ polymorphism+874 T/A in patients with recurrent tonsillitis by PCR real time mismatch amplification mutation assay (MAMA real time PCR).** *Cytokine* 2015; 71(2):278-82.
29. Ibrahim J, Eisen JA, Jospin G, Coil DA, Khazen G, Tokajian S. **Genome Analysis of Streptococcus pyogenes Associated with Pharyngitis and Skin Infections.** *PLoS One* 2016; 11(12):e0168177.
30. Al-Hamad A. Streptococcal throat. **Therapeutic options and macrolide resistance.** *Saudi Med J* 2015; 36(9):1128-9.
31. Gajic I, Mijac V, Stanojevic M, Ranin L, Smitran A, Opavski N. **Typing of macrolide resistant group A streptococci by random amplified polymorphic DNA analysis.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(19):2960-5.
32. Khosravi AD, Ebrahimifard N, Shamsizadeh A, Shoja S. **Isolation of Streptococcus pyogenes from children with pharyngitis and emm type analysis.** *J Chin Med Assoc* 2016; 79(5):276-80.

