

**ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MICROSOMÍA HEMIFACIAL: UNA
REVISIÓN TEMÁTICA**

LUIS ALEJANDRO MORENO MENDOZA

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE ODONTOLOGÍA - FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
BOGOTÁ DC.-DICIEMBRE 2023**

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Odontología
Título:	Etiología y factores de riesgo asociados a la microsomía hemifacial: una revisión temática
Grupo de Investigación:	UMIMC Unidad De Manejo Integral De Malformaciones Craneofaciales
Línea de investigación:	Otras anomalías craneofaciales
Tipo de investigación:	Pregrado/Grupo
Estudiantes:	Luis Alejandro Moreno Mendoza
Director:	María Clara González Carrera
Codirector:	Paula Katherine Vargas Sánchez
Asesor metodológico:	Paula Katherine Vargas Sánchez

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

OTTO BAUTISTA GAMBOA	Presidente del Claustro
MIGUEL RUIZ RUBIANO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL GALVIS	Rector(a)
NATALIA RUÍZ ROGERS	Vicerrector(a) Académico
RICARDO ENRIQUE GUTIÉRREZ MARÍN	Vicerrector Administrativo
GUSTAVO SILVA CARRERO	Vicerrectoría de Investigaciones.
CRISTINA MATIZ MEJÍA	Secretaria General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
HERNEY ALONSO RENGIFO REINA	Decano Facultad de Odontología
MARTHA LILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA MARIA ESCOBAR JIMENEZ	Director Área Bioclinica
ALEJANDRO PERDOMO RUBIO	Director Área Comunitaria
JUAN GUILLERMO AVILA ALCALÁ	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
SANDRA HINCAPIE NARVAEZ	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

GUÍA DE CONTENIDO

Resumen

Abstract

INTRODUCCIÓN	1
Marco teórico	1
Planteamiento del problema	11
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos	13
Metodología del estudio.....	14
Pregunta de revisión.....	21
Estructura de la revisión.....	21
Resultados	23
Discusión	31
Conclusiones	33
Referencias Bibliográficas.....	34

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Palabras claves por temática	16
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos a incorporar.	18
Tabla 3. Resultados de búsqueda avanzada por temática Pubmed para Microsomía Hemifacial	19
Tabla 4. Búsqueda manual de información	19
Tabla 5. Selección de artículos por temática	19
Tabla 6. Selección de artículos para el estudio	21
Tabla 7. Contenido resumido de los artículos incorporados a la presente revisión narrativa	25

RESUMEN

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MICROSOMÍA HEMIFACIAL: UNA REVISIÓN TEMÁTICA

Antecedentes: La Microsomía hemifacial (MHF) es una malformación congénita que se caracteriza por una asimetría a nivel craneofacial, su desarrollo está determinado por diferentes factores etiológicos (Ambientales externos, maternos y genéticos) que darán lugar a modelos patogénicos distintos pero que se interrelacionan entre sí llegando a causar MHF. La MHF presenta un complejo espectro de deformidades, siendo estas leves a severas y presentándose de manera combinada, en cuanto a su incidencia la MHF es la segunda discapacidad congénita facial más común después del labio y paladar hendido, con una prevalencia de 1/3600 a 5600 nacidos vivos.

Objetivo: Determinar cuáles son los principales factores etiológicos y factores de riesgo que contribuyen en la patogénesis de la Microsomía Hemifacial; a través de una revisión temática. **Materiales y Métodos:** Se desarrolló una revisión temática, fundamentada en la búsqueda, selección y análisis de artículos sobre la etiología y factores de riesgo asociados a la Microsomía Hemifacial, en bases de datos como PubMed. Se tuvieron en cuenta los siguientes términos MESH (genetic factors) OR (DNA factors) AND (risk factors) OR (etiological factors) AND (Hemifacial Microsomia) y los siguientes algoritmos de búsqueda Factores etiológicos – Factores de Riesgo - Craneofacial Microsomia, Teratógenos, Teratogens, Teratogênios

Resultados: La búsqueda inicial arrojó un total de 22 artículos que mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión se seleccionando 13, depurando 9 no tenían relevancia para el estudio, ya que por su título se encaminaba a otras malformaciones craneofaciales y a su epidemiología más que a factores de riesgo asociados, por consiguiente seleccionaron finalmente 3 artículos que se presentan en la bibliografía del presente proyecto investigativo **Conclusiones:** La MHF es una patología heterogénea, y de expresividad variable, tanto en su etiología, como en su severidad y en su tratamiento. Al ser alteraciones en espectro, afectan diversas estructuras del individuo de acuerdo a su severidad. Estudios recientes demuestran una asociación entre la ocurrencia de MHF y la gestación múltiple, además de factores de riesgo de la madre, como es el uso de medicamentos vasoactivos, tabaquismo durante el segundo trimestre de embarazo, diabetes mellitus y utilización de tecnología de reproducción asistida; además, de patrones de transmisión autosómico dominante y recesivo en familias con características de MHF.

Palabras claves: Microsomía Hemifacial, Factores etiológicos, Craneofacial, Patogenia.

ABSTRACT

AETIOLOGY AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH FACIAL MICROSOMIA THEMATIC REVIEW

Background: Hemifacial microsomia (HFM) is a congenital malformation characterized by a craniofacial asymmetry, its development is determined by different aetiological factors (external, maternal, genetic) which generate different but relating pathogenic models. It presents a complex spectrum of deformities ranging from mild to severe and it is the second most common facial congenital condition after cleft lip and palate, with a prevalence of 1/3600 to 5600 newborns. **Objective:** to determine by means of a thematic review the main aetiological risk factors contributing to said condition. **Materials and methods:** A thematic review based on search, selection and analysis of articles on aetiology and risk factors associated with facial microsomia was carried out in databases such as Pubmed. Mesh terms (genetic factors) OR (DNA factors) AND (risk factors) OR (aetiological factors) AND (hemifacial microsomia) were considered, as well as search algorithms: risk factors, craniofacial microsomia, teratogens. **Results:** The initial search yielded a total of 22 articles by inclusion and exclusion criteria, from which 13 were selected, nine were rejected due to lack of relevance because their title addressed other malformations and their epidemiology instead of associated risks. Three were selected and presented in the project's bibliography. **Conclusions:** HFM is an heterogenous pathology of variable expressivity in aetiology, severity and treatment. It affects several structures because it is a spectrum alteration and recent studies show an association between its occurrence and multiple gestation, as well as maternal risk factors such as vasoactive medication, smoking after the third month of pregnancy, diabetes mellitus, assisted reproduction technology and autosomal dominant and recessive transmission patterns in families with HFM.

Keywords: Hemifacial Microsomia, Aetiological factors, Craniofacial, Pathogeny

INTRODUCCIÓN

A través de los tiempos, las civilizaciones han tenido diversos conceptos y comportamientos frente a la armonía y las proporciones del rostro; de ahí, que con a través de los años el examen facial ha llegado a ser un procedimiento relevante especialmente para los cirujanos maxilofaciales, es así, se viene implementado en los primeros años de vida para observar áreas malformadas del cráneo y la cara; las cuales, y en ocasiones pueden ser potencialmente mortales para el paciente, ocasionando afecciones craneales e intelectuales. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas son de suma importancia para mejorar estas anomalías y de esta manera devolverle un aspecto estético más natural al paciente. (1)

A razón de lo expresado, y tomando como base las diversas anomalías existentes, la presente investigación tiene su tema central orientado en la "*Etiología, factores de riesgo y clasificación de la Microsomia Hemifacial: una revisión temática*"; de ahí, que se busque conceptualizar la principal área de interés que es La Microsomía Hemifacial (MHF), ya que es la segunda malformación congénita después del labio y paladar hendido (CL/P), con una incidencia que se estima de 1/5.600 recién nacidos. La incidencia reportada varía ampliamente de 135.001 a 1.265.502 pero se reporta con mayor frecuencia como 1.560.003. La MHF puede ocurrir unilateral y bilateralmente y se diferencia de otros trastornos bilaterales del primer y segundo arco faríngeo, como los síndromes de Treacher Collins, Nager, Townes-Brocks, branquio-oto-renal y branquio-óculo-facial, por la asimetría, el séptimo par nervioso y otros rasgos característicos. (2)

Entre tanto, palabras de Veliz (3); esta anomalía se produce por cambios en el nivel del primer y segundo arco branquial, provocando así, una hipoplasia unilateral de mandíbula y oído, con características clínicas pronunciadas como rama mandibular corta, fosa glenoidea y cóndilo. Además de la microtia y el ahuecamiento auricular, los pacientes con MHF también tienen malformaciones y apéndices preauriculares más pequeños. En casos más graves, la pérdida auditiva se produce por atresia o estenosis del conducto auditivo externo. Otras anomalías craneofaciales en la MHF incluyen malformaciones orbitarias, parálisis del nervio facial, labio hendido/paladar hendido y defectos de los tejidos blandos.

Existen diferentes factores etiológicos implicados en el desarrollo de la MHF, los más estudiados son los ambientales externos, intrínsecos maternos y genéticos. Estos afectan de distinta manera la patogénesis, en la MHF existen 3 hipótesis de modelos patogénicos sobre el desarrollo de esta anomalía, el primer modelo se refiere a la presencia de anomalías vasculares y sangrado, el segundo a la obstrucción del desarrollo del cartílago de Meckel y la tercera a la migración, proliferación y diferenciación de las células de la cresta neural craneal. (4). En consecuencia, su manifestación es muy variable y provoca defectos incluso a nivel del corazón, vértebras y sistema nervioso central.

Esta se presenta de manera unilateral en un 70% de los casos; por el contrario, cuando es bilateralmente, ésta, se manifiesta de manera asimétrica afectando más a un lado que al otro; (4) por consiguiente, y al ser una alteración compleja, es de suma importancia para el odontólogo conocerla a profundidad; para de esta manera, brindar un buen diagnóstico y generar así, un tratamiento idóneo y multidisciplinario.

De lo previamente expresado, se afirma entonces, que el tratamiento de dicha anomalía (MHF), actualmente, ha llegado a ser, en un desafío para los odontólogos, ya que, existe una variación asimétrica diversa y variada; por lo que se deben considerar muchos factores morfológicos antes de elegir un tratamiento adecuado. Entre el lado izquierdo y derecho puede ser generalizado, sin afectar la función ni la estética, de lo contrario, puede provocar cambios como compresión inadecuada y/o maloclusion, trastornos de la articulación del carpo, asimetría facial e incluso afectar el desarrollo psicosocial del paciente, provocando malestar. cuando se trata de integración social. (5)

En este orden de ideas, y al ser la anomalía en mención una patología muy extendida a nivel global, el objetivo del presente estudio fue determinar cuáles son los principales factores etiológicos que contribuyen en la patogénesis de la Microsomía Hemifacial y sus características clínicas; a través de una revisión temática

Marco teórico

Desarrollo embrionario normal del primer y segundo arco branquial

Desde el inicio del desarrollo, el embrión exhibe una polaridad rostro-caudal y simetría bilateral. La organogénesis se desarrolla tomando un curso por el eje cefalocaudal. Dando así un desarrollo primeramente de la cabeza antes que, del tronco, y este antes que la cola. A nivel cefálico, la migración y multiplicación temprana de las células de la cresta neural relacionadas con el crecimiento diferencial del ectodermo superficial dan como consecuencia la formación de yemas uniformes y arcos simétricos, conocidos como arcos branquiales, este proceso se efectúa finalizando el primer mes de desarrollo embrionario. (6)

Cada arco branquial representa una estructura independiente, los arcos presentan membranas que los delimitan, a nivel de la superficie tenemos el ectodermo que forma surcos, en la profundidad tenemos el endodermo formando bolsas. Cada uno de los arcos corresponde a una estructura cartilaginosa formada por las células de la cresta neural cefálica, un arco vascular, mionucleos derivados del mesodermo, un nervio sensoriomotor y autónomo que provienen de una determinada zona del tronco encefálico. El primer arco, precursor del rostro, se divide en dos partes: segmento rostral (arco maxilar) y segmento caudal (arco mandibular), cada uno apoyado sobre el cartílago paladar cuadrado y cartílago de Meckel respectivamente, siendo estos inervados por los nervios maxilar (V2) y mandibular (V3). (7)

El mesodermo de la cabeza suministra fibras celulares de músculo estriado. Sin embargo, todo el tejido conectivo, el tejido de soporte de los músculos, la aponeurosis y los tendones, deriva de las células de la cresta neural. Por tanto, las células de la cresta neural son indispensables en la morfogénesis facial. El mesodermo cefálico tiene el mismo potencial de desarrollo que el mesodermo del tronco, este no sólo forma el tejido muscular, sino también las células endoteliales de las arterias del arco aórtico, especialmente la arteria mandibular primaria del primer arco branquial y la arteria hioidea del segundo arco branquial, esta última da origen a la arteria estapedial, que se divide en la rama superior, la futura arteria

meníngea media y la rama inferior, la arteria mandibular, precursora de la arteria mandibular e infraorbitaria. (7)

La arteria estapedial presenta una regresión y termina anastomosándose con la rama mandibular concluyendo así en la arteria carótida externa. Las arterias se originan principalmente al nivel de la cresta neural y no al nivel del mesodermo cefálico. (7)

Desarrollo embrionario anormal del primer y segundo arco branquial en individuos con MHF

La mayoría de las estructuras afectadas por la MHF en la región craneofacial se origina en el primer y segundo arco branquial. Las células de la cresta neural (NCC) provienen de la dorsal del tubo neural y siguen una ruta de migración típica para poblar los arcos branquiales. Las NCC craneal (CNCC) forman el primer y segundo arco branquial, que constituyen la mayor parte del tejido conectivo esquelético craneofacial. Las CNCC del primer arco branquial forman el maxilar, la cigoma, la mandíbula, el martillo, el yunque y V par craneal que pueden verse afectados en la MHF. (4)

La MHF está contenida en un grupo genérico de patologías denominadas neurocristopatías. Este término denota a todas las patologías que tienen un fallo biológico de las células que se originan en la cresta neural. MHF es el defecto congénito más común después del labio y paladar hendido. Los estudios han demostrado que la exposición materna a sustancias tóxicas (talidomida, primidona, ácido retinoico), diabetes gestacional y factores intrínsecos están asociados con anomalías cromosómicas. (7). Utilizando modelos animales, la displasia otomandibular se ha explicado por un mecanismo que implica sangrado focal tras la regresión de la arteria estapedial mediado por los factores antes mencionados; presentándose así, la patogénesis de la MHF.

Por lo anterior. se describen tres modelos patogénicos precisos en el desarrollo embrionario en pacientes con MHF donde se explica el posible desarrollo de la enfermedad y las afecciones a estructuras anatómicas concretas. Los tres modelos son los siguientes:

- *Anomalías vasculares y sangrado:* Existen diferentes anomalías vasculares, abarcando sangrado, oclusión vascular, malformación vascular y persistencia anormal de vasos

embrionarios. La anomalía de vasos sanguíneos se había sospechado desde hacía algún tiempo. como posible mecanismo de patogénesis de la MHF. (4). Por medio de modelos animales se ha postulado que un sangrado embrionario cerca de la arteria estapedial es una explicación plausible para el desarrollo de la MHF. Esta arteria recibe su suministro sanguíneo de las arterias faríngea ventral y hioidea donde estas se dispensan para el primer y segundo arco branquial Este sistema arterial es sustituido por el sistema arterial carotídeo externo en humanos, en algunos animales persiste hasta al nacimiento Un sangrado continuo alrededor de la arteria estapedial genera una formación de hematoma que conduce a un suministro de sangre insuficiente generando así un ambiente hipóxico que daña el tejido circundante. Estos cambios patológicos son similares a mecanismos de lesión a nivel de tejido cerebral donde causan una isquemia cerebral y finalizan en una hemorragia intracerebral. (7)

Diferentes agentes externos y factores intrínsecos consumidos por la madre durante el periodo de gestación pueden llegar a generar sangrado y daños vasculares. El proceso específico del daño vascular y los factores relacionados con esto se explican más adelante.

- *Obstrucción en el desarrollo del cartílago de Meckel:* El cartílago de Meckel juega un papel importante en el primordio óseo mandibular y oído medio. Este haz de cartílago se origina en el primer arco branquial. donde forma el marco para el desarrollo normal de la mandíbula. (4)

Considerando que el MHF representa una afección unilateral de la mandíbula y el oído medio una hipótesis es que la MHF puede llegar a originarse por la interferencia en el desarrollo del cartílago de Meckel. Esta hipótesis se centra principalmente en los defectos de células esqueléticas, la alteración del modelo de cartílago auriculofacial puede incluir cualquiera de los procesos básicos de crecimiento y morfogénesis facial, los cuales pueden verse interrumpidos por defectos vasculares, teratógenos y alteraciones genéticas, por ejemplo, si hay sangrado cerca del cartílago de Meckel esto provoca una interferencia con la formación normal del cartílago y, como resultado,

deformidades de los huesecillos del oído y de la mandíbula. Investigaciones recientes también demostraron que una secreción insuficiente del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) generaba una disminución del suministro de sangre al cartílago de Meckel, conduciendo así a una hipoplasia de la mandíbula. (4)

- *Migración anormal, proliferación y diferenciación de CNCC:* Las CNCC juegan un papel importante en el desarrollo craneofacial. Dado que la mayoría de las estructuras craneofaciales involucradas en MHF son derivados de CNCC, es decir, cambios directos en la migración, proliferación y la diferenciación CNCC debido a aberraciones cromosómicas o mutaciones de un solo gen se han propuesto como un posible mecanismo de desarrollo de la MHF.

En particular, se demostró un gen altamente patógeno, el OTX2 para la MHF, juega un papel importante, la eliminación de las NCC y la desactivación de OTX2 provocó displasia mandibular en modelos animales. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se puede inferir razonablemente que el desarrollo anormal de las CNCC es causado directamente por factores de la madre, teratógenos externos o factores genéticos. (4)

Factores etiológicos

Estudios afirman que la etiología de la MHF es una perturbación vascular embrionaria en la zona de desarrollo, la cual está dada por la intervención de algunos factores etiológicos causando así los tres modelos patogénicos descritos anteriormente, que de igual manera concluyen con anomalías vasculares. Los expertos también creen que tener diabetes, tomar ciertos medicamentos, fumar durante el embarazo o estar embarazada de más de un bebé podrían ser factores importantes en el desarrollo de la Microsomía Hemifacial. La mayoría de las veces, esta afección ocurre al azar (por casualidad) pero hay algunos casos en los que ocurre más de una vez en una familia, lo que lleva a los médicos a creer que en algunas ocasiones es hereditaria. (4)

Por su parte, y en cuanto a los factores genéticos, el cartílago de Meckel juega un papel muy importante en el primordio de la mandíbula y el oído medio. Esta barra cartilaginosa surge

del primer arco branquial y proporciona la base para el desarrollo mandibular normal. Este cartílago también está estrechamente asociado con el desarrollo del oído medio; su parte más proximal forma el martillo y el yunque a través de la osificación endocondral y su parte distal se convierte en el ligamento anterior. Los CNCC juegan un papel importante en el desarrollo craneofacial. Dado que la mayoría de las estructuras craneofaciales involucradas en MHF son derivados de CNCC, son posibles cambios directos en la migración, proliferación y diferenciación de CNCC debido a anomalías o mutaciones cromosómicas. Se han sugerido mutaciones de un solo gen como posible mecanismo para MHF. (8)

En particular, se demostró que OTX2, un gen muy probablemente patógeno para MHF, desempeñan papeles cruciales en el desarrollo de NCC, y la eliminación de Otx2 condujo a disostosis mandibular. (7). Además, se cree que los defectos congénitos congénitos, incluida la MHF resultante de la diabetes mellitus, están estrechamente asociados con las NCC. El riesgo de MHF entre los bebés aumenta cuando la madre tiene diabetes, y se demostró que una concentración alta de glucosa afecta la capacidad de las NCC para resistir el estrés oxidativo, con lo que las NCC posteriores sufren apoptosis, lo que puede contribuir a posibles malformaciones faciales y cardíacas. (8).

Una revisión reciente resumió las posibles anomalías cromosómicas asociadas con MHF, incluida la eliminación en 1p22.2-p31.1 eliminación de 5p15 y duplicación de 14q23.1(9). También se han identificado posibles loci de un solo gen asociados mediante GWAS, análisis de ligamiento, hibridación genómica comparativa de matrices y otras técnicas de genética molecular. Muchos estudios señalaron loci candidatos en el cromosoma 14q, y realizaron una búsqueda en todo el genoma de una familia con MHF autosómica dominante y sugirieron un vínculo con 14q32, que incluía un buen gen candidato; sin embargo, en casos esporádicos no se encontró ninguna mutación en este gen. OTX2 es un miembro de la familia homeobox, que codifica una proteína de unión al ADN que regula la transcripción en el desarrollo neural y ocular, y también está implicado en MHF. (8)

Factores de riesgo en el embarazo

Durante la gestación el embrión está expuesto a diferentes factores de riesgo principalmente inducidos por la madre, determinar cuáles son estos factores ha sido la motivación de muchos investigadores al realizar múltiples estudios, siendo estos en mayor medida de casos y controles. Se ha concluido que el empleo de medicamentos vasoactivos en las primeras etapas del embarazo, el uso de cigarrillo, antecedentes de gestaciones múltiples, diabetes y sangrado vaginal en el segundo trimestre son los principales causantes de interrupciones vasculares concluyendo en MHF. (9)

Se considera que los defectos congénitos, incluida la MHF resultante de la diabetes mellitus, están muy relacionados con los NCC. El riesgo de MHF entre los bebés tiende a aumentar cuando la madre tiene diabetes, y se ha demostrado que una concentración alta de glucosa afecta la capacidad de las NCC para resistir el estrés oxidativo, con lo que las NCC posteriores sufren apoptosis, lo que puede contribuir a posibles malformaciones faciales y cardíacas, Teniendo en cuenta estos hallazgos, se puede suponer razonablemente que el desarrollo anormal de CNCC (causado directamente por factores maternos, teratógenos ambientales externos o factores genéticos) puede ser un posible modelo patogénico para algunos tipos de MHF. Sin embargo, los estudios futuros deberían centrarse en los mecanismos moleculares exactos del desarrollo anormal de las CNCC que contribuyen a la MHF. (4)

La talidomida alguna vez se usó popularmente como un sedante no adictivo y no barbitúrico contra los vómitos durante el embarazo, pero fue ampliamente abandonada debido al focomelus después de la exposición materna a la droga. Una estimación indicó que entre 1957 y 1962, la talidomida causó defectos congénitos graves en más de 10 000 niños. (10). Estos casos mostraron distintos defectos otomandibulares y dismelia de las extremidades. La talidomida causa daño al embrión entre 20 y 36 días después de la fertilización, llamado “período crítico”. (8) Además, la talidomida tiene el potencial de alterar la angiogénesis normal, especialmente los vasos sanguíneos recién formados y en formación que no están recubiertos de músculo liso. (4)

La fenilpropanolamina es un fármaco adrenérgico, similar a la efedrina y a los anorexígenos, que actúa como vasoconstrictor y se utiliza como descongestionante nasal, Por esto, el uso

independiente de fenilpropanolamina obtuvo un mayor riesgo de MHF en comparación a los demás vasoactivos usado por las madres en el estudio de casos y controles de Weler, sin embargo estos medicamentos son utilizados esporádicamente en el primer trimestre, por tal razón este mismo estudio realizó un análisis entre el uso de estos medicamentos junto con el hábito de fumar cigarrillo, ya que las pacientes estaban en constante exposición al tabaco. Se concluyó que el uso combinado de los medicamentos vasoactivos junto con el fumar cigarrillo presentaba un mayor riesgo de MHF en comparación al uso individual de los vasoactivos. (4)

Clasificaciones para la Microsomía Hemifacial

Las clasificaciones utilizadas en pacientes con MHF han evolucionado con el tiempo, abarcando cada vez más los aspectos propios de la patología (12).

- *Clasificación de Pruzansky*

Grado I: Hipoplasia mínima mandibular con todas las estructuras presentes.

Grado II: Cóndilo, rama y escotadura sigmoidea presentes, pero con grosera alteración en forma y tamaño.

Grado III: Rama mandibular puede estar reducida a una pequeña y delgada lámina de hueso, o no existir.

- *Clasificación de Pruzansky modificada por Kaban*

I - Mandíbula de morfología normal pero pequeña.

IIA: Rama mandibular corta de tamaño anormal, cavidad glenoidea en adecuada posición y funcional.

IIB: Cavidad glenoidea en posición alterada, en posición inferior, medial y anterior.

III: Ausencia de articulación temporomandibular (ATM).

- *OMENS*

O: Asimetría de la órbita (Orbit)

O0: Órbita con tamaño y posición normales.

O3: Posición y tamaño orbitario anormales.

- *M: Hipoplasia mandibular (Mandible)*

M0: Mandíbula normal.

M1: La mandíbula y la fosa glenoidea son pequeñas, con una rama corta.

M2A: La fosa glenoidea tiene una posición anatómicamente aceptable con referencia a la ATM opuesta.

M2B: La ATM está desplazada inferior, medial y anteriormente, con un cóndilo severamente hipoplásico.

M3: Existe ausencia completa de rama, fosa glenoidea y ATM.

- *E: Deformidad en el oído externo (Ear)*

E0: Oreja normal.

E1: Hipoplasia leve, pero todas las estructuras están presentes.

E2: Ausencia del canal auditivo externo con hipoplasia variable de la concha.

E3: Lóbulo mal posicionado, con ausencia de oreja. El remanente lobular generalmente está desplazado inferior y anteriormente.

- *N: Compromiso de los nervios (Nerve)*

N0: No existe compromiso del nervio facial.

N1 Compromiso superior del nervio facial (ramas temporal y cigomática).

N2 Compromiso inferior del nervio facial (ramas bucal, mandibular y cervical).

N3 Todas las ramas del nervio facial están afectadas. Se pueden analizar otros nervios comprometidos, como el trigémino N V (sensorial), el hipogloso N XII, y al resto de los nervios craneales se los anota con su propio número.

- *S: Deficiencia en tejido blando (Soft tissue)*

S0: No existe deficiencia de tejidos blandos ni deficiencia muscular.

S1: Deficiencia mínima de tejidos blandos y deficiencia muscular mínima.

S2: Moderada – entre los dos extremos, S1 y S3.

S3: Severa deficiencia de tejidos blandos debida a hipoplasia del tejido celular subcutáneo y del músculo. (3)

Tratamientos

En general, se cree que la mejor manera de tratar a los pacientes con MHF es dentro de un equipo multidisciplinario con diversas especialidades para encontrar el tratamiento adecuado de acuerdo con las necesidades de cada paciente. El plan de tratamiento se determina de acuerdo con el tipo y la gravedad de la malformación y siempre tiene en cuenta

las expectativas del paciente y la familia sobre el resultado. El tratamiento, principalmente ortognático/cirugía plástica y ortodoncia, dirigido a mejorar la función y lograr una simetría facial óptima debe (11):

- ❖ Aumentar el tamaño del lado mandibular afectado y su tejido blando asociado.
- ❖ Crear una articulación que simule la ATM en los casos en los que ésta esté ausente.
- ❖ Corregir deformidades secundarias en el maxilar.
- ❖ Establecer una oclusión funcional, así como una apariencia estética facial y dentaria.
- ❖ Mejorar y horizontalizar el plano de oclusión. (11)

Tratamiento quirúrgico mandibular

Se puede dividir en dos grupos, según la clasificación de Kaban-Pruzansky: los pacientes Grado I (Mandíbula de morfología normal pero pequeña.) y Grado IIA (Rama mandibular corta de tamaño anormal, cavidad glenoidea en adecuada posición y funcional.) se tratan de la misma forma, mientras que los pacientes Grado IIB (Cavidad glenoidea en posición alterada, en posición inferior, medial y anterior.) y Grado III (Ausencia de articulación temporomandibular (ATM)) se tratan de manera similar entre ellos, una de las principales características de ésta es aumentar el largo vertical de la mandíbula, mejorar la asimetría del tejido blando, producir menor pérdida de sangre, tener un mejor control del vector de avance y obtener una mejora sustancial en la biomecánica de la mandíbula. (12)

Por otro lado, el manejo quirúrgico mandibular de la distracción ósea se basa principio de tensión-estrés para permitir el alargamiento óseo y de tejidos blandos a partir de la separación controlada de segmentos óseo, Dependiendo su ubicación, los distractores pueden ser extraorales e intraorales; mientras que, según la cantidad de vectores con los cuales trabajan, éstos pueden en el plano horizontal y vertical o transversal. (12)

El tratamiento para la Microsomía Hemifacial varía debido a que existen diferencias entre los distintos tipos de esta patología, los pacientes con MHF pueden necesitar otras cirugías, dependiendo de las estructuras comprometidas. Se pueden clasificar en:

- *Órbita:* Puede involucrar cirugías de dermoides epibulbares y coloboma del párpado. Se realiza a los 3 a 4 años de edad
- *Oídos:* Tubos de ventilación timpánica: En caso de alteración del oído externo, la cirugía varía de acuerdo al compromiso del pabellón auricular, desde la remodelación del cartílago en caso de hipoplasias leves, hasta la reconstrucción completa a través de injertos autólogos o aloplásticos, como el polietileno poroso de alta densidad.
- *Nervio facial:* En casos de parálisis del nervio, se debe evaluar la zona y el grado de compromiso, se debe evaluar la necesidad de realizar reanimación facial. En caso de alteración del movimiento palpebral, se debe considerar algún tipo de tratamiento con el fin de evitar queratitis corneal por exposición.
- *Tejidos blandos:* Cierre de fisuras orofaciales, corrección de vía aérea, cirugía de aumento de tejidos blandos e injertos de grasa. (12)

Planteamiento del problema

Los trastornos congénitos también conocidos como malformaciones o defectos congénitos estructurales o funcionales; ocurren durante la gestación y pueden detectarse en el periodo prenatal, al nacer o en un momento posterior de la primera infancia. En un sentido más generalizado, «congénito» se refiere a anomalías presentes en el nacimiento o antes (13). Las malformaciones craneofaciales son las anomalías congénitas que más comúnmente se presentan en los pacientes, pero poco se sabe de sus causas (14). No obstante, se reconocen algunos factores modificables, tales como exposiciones farmacológicas, factores ambientales, genética multifactorial, condiciones maternas y el abuso de sustancias psicoactivas o exposición a sustancias químicas. Existen otros factores incluyen la genética, pero la mayoría de las malformaciones craneofaciales ocurren por causas poco explicables (13).

A razón de lo expresado, este tipo de trastornos congénitos, demandan un abordaje interdisciplinario, por el impacto sobre la vida tanto de los niños, como de sus familiares, teniendo en cuenta que estas malformaciones pueden causar consecuencias como deterioro cognitivo o cambios en la apariencia facial; por consiguiente, el diagnóstico temprano puede prevenir un mayor deterioro o complicaciones que resulten en costos adicionales para el sistema de salud (14).

La Microsomía Hemifacial, es una malformación congénita, que, si bien ocurre de forma espontánea o al azar, también puede ser heredada por familiares, esto debido a que existen tres tipos de patrones hereditarios como: Autosómico dominante; a través del cual, se es requerido un gen para que la enfermedad se manifieste, y existe un riesgo del 50% de que el gen pase al niño del padre o de la madre con cada embarazo. Afecta a ambos sexos por igual, con grandes diferencias en la expresión genética (6).

En síntesis, es posible que un padre no sepa que tiene síntomas muy leves de Microsomía Hemifacial, como hinchazón preauricular (protuberancias de piel encima del oído), pero el niño se verá afectado en un grado mucho mayor. Es posible que la familia reconozca la gravedad genética, hasta el nacimiento del bebé con la afección más grave. Generalmente es a partir de este momento en el que se comienza a descubrir otros parientes con expresiones

leves del gen, lo que confirma la herencia autosómica dominante. Entre tanto, también esta otro patrón hereditario denominado, herencia cromosómica recesiva somática, indica que la enfermedad requiere dos copias del gen, cada una heredada de un padre portador. Si ambos padres son portadores, tienen una probabilidad de uno a cuatro de un 25% de dar a luz a un niño con deformidad hemifacial durante cada embarazo. Dicho patrón, afecta a ambos sexos por igual (15).

Por último, está el patrón Multifactorial, que significa que la aparición de un defecto congénito está relacionada con varios factores; los cuales, suelen ser genéticos y ambientales. A menudo, cuando se trata de rasgos multifactoriales, un género (masculino o femenino) es más susceptible que el otro. Parece haber diferentes "umbrales de desempeño" lo que quiere decir, que un género tiene más problemas que el otro. Los hombres tienen una probabilidad ligeramente mayor de sufrir Microsomía Hemifacial que las mujeres (15).

Por lo tanto, y tomando como base las observaciones y estudios realizados, se demuestra que las familias con un niño con deformidad hemifacial, tienen una probabilidad general de tener otro hijo con la misma afección de alrededor del 2% al 3%, a menos que exista un patrón de herencia claro, en cuyo caso es probable que el riesgo sea mayor. Dada la situación, los padres y otros miembros de la familia deben recibir una evaluación completa para proporcionar información más precisa sobre la recurrencia de la enfermedad. Frente a esto, cabe aclarar, que la Microsomía hemifacial a veces se detecta en niños con diversos tipos de anomalías cromosómicas. A diferencia de las anomalías genéticas que se transmiten de padre o madre a hijo en cromosomas normales, las anomalías cromosómicas suelen ocurrir de forma aleatoria (16).

En este orden de ideas, y dadas a las circunstancias que anteceden, se sustenta aquí la problemática que invita a reconocer los factores que causan el desarrollo de la Microsomía Hemifacial.

Objetivos del estudio

Objetivo general

Determinar los factores de riesgo y etiológicos que contribuyen en la patogénesis de la Microsomía Hemifacial, a través de una revisión temática.

Objetivos específicos

- Analizar los diferentes factores etiológicos y de riesgo asociados con el desarrollo de la Microsomía Hemifacial genéticos y los no genéticos

Metodología del estudio

A. Tipo de estudio

Con el fin de conocer el estado actual del tema planteado se realiza una revisión temática

B. Metodología para el desarrollo de la revisión

Para dicho fin, se enunciaron los términos relevantes o palabras clave que se utilizaron para realizar las búsquedas bibliográficas, que son los siguientes: Microsomía hemifacial, Factores etiológicos, anomalías Craneofacial, asimetrías faciales y Patogenia. Estos términos están en lenguaje libre, de esta manera se utilizaron plataformas como s DeCS, MeSH expuesta en la tabla 1.

Tabla 1. Palabras claves por temática

SELECCIÓN DE PALABRAS CLAVES POR TEMÁTICA DE REVISIÓN		
Variable	Palabras claves	
Niños	Palabra clave	
	Términos [MeSH] inglés	
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	
	Sinónimos	
Microsomía Hemifacial	Palabra clave	Microsomía Hemifacial
	Términos [MeSH] inglés	Hemifacial Microsomia
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	
	Sinónimos Hemifacial Microsomia classification Clinical Features and Associated Anomalies. Etiology and Pathogenesis Genetic OTX2 duplication	Craniofacial Microsomia, Craniofacial Microsomias, Craniofacial, Microsomias, Craniofacial, Facioauriculovertebral Dysplasia, Dysplasia, Facioauriculovertebral, Dysplasias, Facioauriculovertebral, Facioauriculovertebral Dysplasias, Oral-Mandibular-Auricular Syndromes, Otomandibular Dysostosis, Dysostosis, Otomandibular, Facioauriculovertebral Sequence, Microsomia Hemifacial Radial Defects, Oculoauriculovertebral Spectrum with Radial Defect, Hemifacial Microsomia with Radial Defects, Hemifacial Microsomia
Factores etiológicos	Palabra clave	Factores etiológicos – Factores de Riesgo
	Términos [MeSH] inglés	Etiological factors
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	

	Sinónimos	Aetiological factor
Sexo	Palabra clave	Sexo
	Términos [MeSH] inglés	Sex
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	Sexo, Sex, Sexo
	Sinónimos	Phenotypic Sex, Sex, Phenotypic, Genotypic Sex, Sex, Genotypic
Edad	Palabra clave	Edad
	Términos [MeSH] inglés	Age
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	Grupos de Edad, Age Groups, Grupos Etários
	Sinónimos	Age Group, Group, Age, Groups, Age
Raza	Palabra clave	Raza
	Términos [MeSH] inglés	Racial groups
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	Relaciones raciales, Race Relations, Relações Raciais
	Sinónimos	Group, Racial, Groups, Racial, Racial Group, Race, Races, Racial Stocks, Racial Stock, Stock, Racial, Stocks, Racial, Continental Population Groups, Continental Population Group, Group, Continental Population, Groups, Continental Population, Population Group, Continental, Population Groups, Continental
Teratógenos	Palabra clave	teratógenos
	Términos [MeSH] inglés	Teratogens
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	Teratógenos, Teratogens, Teratogênios
	Sinónimos	Teratogen Fetotoxins Embryotoxins
Patogenia	Palabra clave	Patogenia
	Términos [MeSH] inglés	Pathogen
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	Patogénesis Homeopática, Pathogenesis, Homeopathic Patogênese Homeopática
Genética	Palabra clave	ADN
	Términos [MeSH] inglés	DNA
	Términos [DeSC] español/inglés/ portugués	Desoxirribonucleasas, Deoxyribonucleases, Desoxirribonucleases
	Sinónimos	Deoxyribonucleic Acid, DNA, Double-Stranded, DNA, Double Strande, Double-Stranded DNA, ds-DNA, ds DNA

Desarrollo embrionario	Palabra clave	Desarrollo embrionario
	Términos [MeSH] inglés	Embryonic development
	Términos [DeSC] español/ inglés/ portugués	Desarrollo embrionario, Embryonic development, Desenvolvimiento Embrionario
	Sinónimos	Development, Embryonic, Embryonic Developments, Embryogenesis, Embryo Development, Development, Embryo, Embryo Development, Pre-implantation, Pre implantation Embryo Development, Embryonic Programming, Embryonic Programmings, Postnidation Embryo Development, Development, Postnidation Embryo, Embryo Development, Postnidation

Fuente: elaboración propia.

Para efectuar la revisión temática se emplearon las siguientes bases de datos: PubMed. De esta manera y con base a la naturaleza del tema en cuestión, se realizaron búsquedas en la base de datos Google Scholar, con el fin de ampliar información, también se realizaron búsquedas en los repositorios de diversas universidades. De ahí, que se permitiera establecer criterios de inclusión y exclusión tomando como base el tipo de idioma, su vigencia, que no supere los diez años de antigüedad y la temática enfocada directamente a la Microsomía hemifacial y sus factores etiológicos y de riesgo. La tabla 2 da cuenta de ello.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos a incorporar.

Ítems	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Idioma	Español e inglés	Idiomas diferentes a los relacionados con los de criterios de inclusión
Antigüedad	Máximo de 10 años	Artículos que superen los 10 años.

Temática	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones temáticas, científicas o reportes de casos clínicos que brinden un análisis etiológico sobre la Microsomia Hemifacial. • Artículos con contenidos de casos clínicos de pacientes con síndrome de Microsomía Hemifacial y sus características clínicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Artículos con información sobre diversas malformaciones craneofaciales • Estudios congénitos que dan cuenta de las malformaciones craneofaciales
-----------------	--	---

Fuente: elaboración propia.

Se aplicaron estrategias de búsqueda en diferentes bases de datos con evidencia cualitativa y cuantitativa, y demás variedad de métodos y enfoques que estas incluyen para analizar y comprender la literatura científica que estudia la Microsomía Hemifacial y sus factores etiológicos. La tabla 3 presenta los algoritmos de búsqueda avanzada para Microsomía hemifacial en conjunto con factores de riesgo y factores genéticos.

Tabla 3. Resultados de búsqueda avanzada por temática Pubmed para Microsomía Hemifacial

Resultados objetivo específico (Analizar los diferentes factores de riesgo asociados con el desarrollo de la Microsomía hemifacial genéticos y los no genéticos)		
Temática	MICROSOMIA HEMIFACIAL	
Búsqueda	Algoritmos	Cantidad de artículos seleccionados
#1	(((((genetic factors) OR (DNA factors)) AND (risk factors)) OR (etiological factors)) AND (Hemifacial Microsomia))	13

Fuente: elaboración propia.

Nota. La tabla 4 muestra los resultados de búsqueda de la información usando distintos algoritmos de acuerdo a los términos Mesh y Decs para etiología y factores de riesgo de la Microsomía Hemifacial

Tabla 4. Búsqueda manual de información

Temática	MICROSOMIA HEMIFACIAL - FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO	
Búsqueda	Algoritmos	Cantidad de artículos encontrados
#1	((((Hemifacial Microsomia) NOT (Goldenhar Disease)) NOT (Oculoauriculovertebral Dysplasia)) NOT (First and Second Pharyngeal Arch Syndromes))	147

Temática	MICROSOMIA HEMIFACIAL - FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO	
#2	(Patient without hemifacial Microsomia) NOT (goldenhar syndrome)	116
#3	((Etiological factors) OR (Aetiological factors)) AND (hemifacial Microsomia)	2
#4	((Teratogens) OR (Fetotoxins)) OR (Embryotoxins)) AND (hemifacial Microsomia)	9
Total		287

Fuente: elaboración propia

Nota. La tabla 5 muestra la cantidad de artículos seleccionados tanto por búsqueda manual como avanzada de la información y sus respectivos algoritmos

Tabla 5. Selección de artículos por temática

Tipo de búsqueda	Algoritmo	Cantidad de artículos seleccionados
Avanzada	(((((genetic factors) OR (DNA factors)) AND (risk factors)) OR (etiological factors)) AND (Hemifacial Microsomia))	4
Manual	((Hemifacial Microsomia) NOT (Goldenhar Disease)) NOT (Oculoauriculovertebral Dysplasia)) NOT (First and Second Pharyngeal Arch Syndromes)	12
Manual	(Patient without Hemifacial Microsomia) NOT (goldenhar syndrome)	3
Manual	((Etiological factors) OR (Aetiological factors)) AND (Hemifacial Microsomia)	1
Manual	((Teratogens) OR (Fetotoxins)) OR (Embryotoxins)) AND (Hemifacial Microsomia)	2
Total		22

Fuente: elaboración propia.

Tras llevar a cabo las estrategias de búsqueda anteriormente descritas y la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión se obtuvieron un total de 22 artículos, esta primera selección se realizó filtrando los artículos por su título.

En la búsqueda en la base de datos, se ingresaron los términos etiología; malformación congénita; manifestación; factores etiológicos, teratógenos y microsomía hemifacial. Para la primera búsqueda avanzada de la información se seleccionaron 4 artículos de los 13 encontrados. Los 9 artículos excluidos no tenían relevancia para el estudio, ya que por su título se encaminaba a otras malformaciones craneofaciales y a su epidemiología más que a factores de riesgo asociados

Para las siguientes búsquedas manuales se seleccionaron 18 artículos en total, de la misma manera que en la búsqueda avanzada se filtraron todos los artículos encontrados por su título. Para estas búsquedas se excluyeron aquellos artículos que en su título contenían temas como tratamientos quirúrgicos, afección en la articulación temporomandibular o se enfatizaban en otras malformaciones craneofaciales.

La tabla 6 expone los artículos seleccionados por abstract y texto completo pertinentes para el estudio

Tabla 6. Selección de artículos para el estudio

Título	Autor-año-pais-referencia
Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Alcohol-Related Hemifacial Microsomia Pathogenesis	Lunkun Ma & Shanbaga Zhao-2022 Ma, L., Zhao, S., Xu, X., Shu, K., Li, X., Liang, Y., ... & Zhang, Z. (2022). Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Alcohol-Related Hemifacial Microsomia Pathogenesis. <i>Journal of Craniofacial Surgery</i> , 33(6), e607-e612.
Transcriptome sequencing of facial adipose tissue reveals alterations in mRNAs of hemifacial Microsomia	Bingyang Liu, Wei Liu-2023 Liu, B., Liu, W., Zhao, S., Ma, L., Zang, T., Huang, C., ... & Tang, X. (2023). Transcriptome sequencing of facial adipose tissue reveals alterations in mRNAs of hemifacial microsomia. <i>Frontiers in Pediatrics</i> , 11, 1099841..
Hemifacial Microsomia is linked to a rare homozygous variant V162I in FRK and validated in zebrafish	Jianjun Xiong, Xi Wang, & Chunxin Fan-2022 Xiong, J., Wang, X., Fan, C., Yan, J., Zhu, J., & Cai, T. (2022). Hemifacial Microsomia is linked to a rare

	homozygous variant V162I in FRK and validated in zebrafish. Oral Diseases.
ITPR1 Mutation Contributes to Hemifacial Microsomia Spectrum	Zhixu Liu & Hao Sun. - 2021 Liu, Z., Sun, H., Dai, J., Xue, X., Sun, J., & Wang, X. (2021). ITPR1 mutation contributes to hemifacial Microsomia spectrum. <i>Frontiers in Genetics</i> , 12, 616329.
A Mutation in VWA1, Encoding von Willebrand Factor A Domain-Containing Protein 1, Is Associated With Hemifacial Microsomia	Yibei Wang & Lu Ping 2020 Wang, Y., Ping, L., Luan, X., Chen, Y., Fan, X., Li, L., ... & Chen, X. (2020). A mutation in VWA1, encoding von Willebrand factor A domain-containing protein 1, is associated with hemifacial Microsomia. <i>Frontiers in Cell and Developmental Biology</i> , 8, 571004.
Hemifacial Microsomia Review: Recent Advancements in Understanding the Disease	Marek A Paul & Jakub Opyrchal. 2020 Paul, M. A., Opyrchal, J., Knakiewicz, M., Jaremków, P., Bajtek, J., & Chrapusta, A. (2020). Hemifacial Microsomia review: recent advancements in understanding the disease. <i>Journal of Craniofacial Surgery</i> , 31(8), 2123-2127
Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Smoke-Induced Hemifacial Microsomia Pathogenesis	Bingyang Liu, Shanbaga Zhao 2023 Liu, B., Zhao, S., Ma, L., Zang, T., Huang, C., & Tang, X. (2023). Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Smoke-Induced Hemifacial Microsomia Pathogenesis. <i>Journal of Craniofacial Surgery</i> , 34(8), 2551-2555.
Hemifacial Microsomia associated with vascular malformation of vertebral: A case report	Arif Tri Prasetyo, Indri Lakshmi Putri 2023 Prasetyo, A. T., Putri, I. L., & Wardani, A. E. (2023). Hemifacial Microsomia associated with vascular malformation of vertebral: A case report. <i>International Journal of Surgery Case Reports</i> , 112, 108906.
Gene-environment interactions in the pathogenesis of common craniofacial anomalies.	Fitriasari S, Trainor PA. 2023 Fitriasari, S., & Trainor, P. A. (2023). Gene-environment interactions in the pathogenesis of

	common craniofacial anomalies. Gene-Environment Interactions in Birth Defects and Developmental Disorders, 139.
OTX2 duplication is implicated in hemifacial Microsomia.	Zielinski D, Markus B 2014 Zielinski, D., Markus, B., Sheikh, M., Gymrek, M., Chu, C., Zaks, M., ... & Erlich, Y. (2014). OTX2 duplication is implicated in hemifacial Microsomia. PloS one, 9(5), e96788.

Fuente: elaboración propia.

Después de la selección de los 22 artículos se realizó una depuración donde nos quedamos con únicamente 10 artículos de los 22, estos artículos se exponen en la tabla 6. Para la selección de estos artículos se leyeron los títulos, abstract y texto completo. Realizado este proceso se excluyeron 12 artículos, los cuales no contaban con fundamento teórico suficiente sobre los factores de riesgo asociados a la Microsomía hemifacial, además de exponer otras malformaciones craneofaciales. Por otra parte, los 10 artículos seleccionados se orientaban específicamente en la Microsomia hemifacial y los factores de riesgo asociados.

Pregunta de revisión.

¿Cuáles son los principales factores etiológicos y de riesgo relacionados con la patogenia y desarrollo de la Microsomía Hemifacial?

Estructura de la revisión.

- Determinar qué factores de riesgo influyen en el desarrollo de la Microsomía hemifacial.
- Investigar en la literatura las alteraciones genéticas que pueden llegar a contribuir en la Microsomía Hemifacial.

Resultados

Luego de realizar la estrategia de búsqueda anterior y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 6 artículos como se muestra en la tabla 5. Su análisis de contenido es recopilado en la siguiente categoría: Análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la Microsomía Hemifacial

Tabla 7. Contenido resumido de los artículos incorporados a la presente revisión narrativa

Autor	Titulo	Año	Tipo de artículo	Temática de la investigación
Lunkun Ma & Shanbaga Zhao	Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Alcohol-Related Hemifacial Microsomia Pathogenesis	2022	Reporte de caso	El estudio brinda información acerca de los factores de riesgo de la Microsomía hemifacial (HFM) durante el embarazo, entre los que expone al alcohol, cuyo teratógeno aumenta el riesgo causado en el feto para que se desarrolle dicha malformación. De ahí que el estudio explore mecanismos potenciales y así mismo verifique genes centrales de HFM asociados con el alcohol mediante métodos bioinformáticos (21)
Bingyang Liu, Wei Liu	Transcriptome sequencing of facial adipose tissue reveals alterations in mRNAs of hemifacial Microsomia	2023	Reporte de caso	Los autores conceptualizan primeramente La Microsomía hemifacial (HFM) como una malformación congénita común de la región craneofacial, que incluye hipoplasia mandibular, microtia, parálisis facial y deficiencias de tejidos blandos, no obstante, los autores argumentan que aún no está claro qué genes específicos están implicados en la patogénesis de la HFM. Frete a ello, estos

				<p>presentan resultados de observaciones y estudios efectuados con 10 tejidos adiposos faciales de pacientes de HFM y controles sanos. A través de los cuales, se describió cuáles son los genes, vías y redes potenciales en el tejido adiposo facial de HFM, que contribuían a una mejor comprensión de la patogénesis de HFM. (22)</p>
<p>Jianjun Xiong, Xi Wang, & Chunxin Fan</p>	<p>Hemifacial Microsomia is linked to a rare homozygous variant V162I in FRK and validated in zebrafish</p>	<p>2022</p>	<p>Reporte de caso</p>	<p>Este estudio identificó mutaciones genéticas en individuos afectados con HFM. Para ello, se realizaron secuenciaciones del exoma completo y análisis bioinformáticos de 16 personas afectadas y sus familiares. Se aplicó la secuenciación de Sanger para confirmar las mutaciones seleccionadas. Se utilizaron embriones de pez cebra para la hibridación in situ del gen candidato, la microinyección con morfolino antisentido y la tinción de cartilago. De estos procedimientos, los autores identificaron una variante recesiva en el gen FRK como un nuevo gen candidato para un paciente con HFM e hipoplasia mandibular y revelamos sus efectos sobre el desarrollo craneofacial y embrionario en el pez cebra. (23)</p>
<p>Zhixu Liu & Hao Sun.</p>	<p>ITPR1 Mutation Contributes to Hemifacial Microsomia Spectrum</p>	<p>2021</p>	<p>Reporte de caso</p>	<p>Los investigadores hacen un estudio mediante una secuenciación del exoma completo de una familia, el</p>

				<p>cual reveló la existencia de una mutación sin sentido en un dominio altamente conservado de ITPR1. De ahí, que se explique el ITPR1 como un canal de iones de calcio. Los investigadores al hacer un análisis profundo del patrón de expresión de ITPR1, encontraron que éste, participaba en el desarrollo craneofacial, especialmente en los órganos que corresponden al fenotipo de HM. (24)</p>
<p>Yibei Wang & Lu Ping</p>	<p>A Mutation in VWA1, Encoding von Willebrand Factor A Domain-Containing Protein 1, Is Associated With Hemifacial Microsomia</p>	<p>2020</p>		<p>Los investigadores realizaron un estudio en cinco pacientes, un portador asintomático y dos miembros casados de un pedigrí HFM en PUMCH. El ADN genómico se extrajo de muestras de sangre periférica utilizando un kit TIANamp Blood DNA de acuerdo con el protocolo del fabricante. El enriquecimiento del exoma se realizó utilizando un kit Sure Select Human All Exon v6 (65 Mb), que arrojó una profundidad de secuenciación promedio de 100 veces y una cobertura del 99 %. Se comprobaron las regiones descubiertas en busca de grandes eliminaciones genómicas y no se encontró ninguna. El informe analítico de dicho estudio, dio a entender que, VWA1 es un gen candidato fuerte para HFM, lo que demuestra que las variantes de vwa1 influyen en la proliferación</p>

				de CNCC y la organización de los condrocitos faríngeos. Se necesitarán más pacientes con mutaciones VWA1 y los modelos genéticos de ratón correspondientes para confirmar aún más el papel causal de este gen. (25)
Marek A Paul & Jakub Opyrchał.	Hemifacial Microsomia Review: Recent Advancements in Understanding the Disease	2020	Artículo de revisión	El presente artículo, presenta una revisión temática sobre los avances más recientes de la Microsomía hemifacial, la información reunida, da cuenta primeramente de su incidencia en cuanto a anomalía congénita más común de la cara, con una prevalencia de 1 en 3000 a 5600 nacidos vivos. La información recabada da a comprender, que, aunque aún no se percibe completamente la etiología, incluidos los factores genéticos y ambientales; los últimos informes, indican la importancia de la pérdida prematura de las células de la cresta neural. Por su parte, y en cuanto a los problemas psicosociales, los estudios demuestran que en la población con HFM existe un riesgo modestamente elevados de problemas de conducta, competencia social y menor aceptación. Finalmente, la revisión literaria demuestra la manera en que han surgido métodos a lo largo de los últimos años, más completos para evaluar el alcance y la gravedad de la HFM, como la clasificación

				OMENS (+). (26)
Bingyang Liu, Shanbaga Zhao	Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Smoke-Induced Hemifacial Microsomia Pathogenesis	2023		El objetivo del presente artículo fue identificar los genes que desempeñan un papel clave en la patogénesis de la MHF causada por humo. Los autores aplicaron métodos bioinformáticos para determinar 10 genes que podrían estar involucrados en este trastorno. Estos genes se agruparon en dos módulos funcionales: el módulo de señalización celular y el módulo de homeostasis del ADN. Módulo de señalización celular: este módulo incluye genes que participan en la señalización celular, como la vía de señalización MAPK y la vía de señalización Hedgehog. Módulo de homeostasis del ADN: este módulo incluye genes que participan en la homeostasis del ADN, como el gen TP53. (27)
Arif Tri Prasetyo, Indri Lakshmi Putri	Hemifacial Microsomia associated with vascular malformation of vertebral: A case report	2023	Reporte de caso	Los autores del reporte de caso sugieren que las anomalías vasculares en la columna vertebral pueden contribuir al desarrollo de la microsomía hemifacial. La arteria vertebral es un importante vaso sanguíneo que suministra sangre al cerebro y rostro. Si la arteria vertebral se desarrolla de manera anormal, podría interrumpir el flujo sanguíneo hacia la cara, lo que podría provocar que

				<p>esta región no se desarrolle completamente. El objetivo del reporte es informar sobre un caso poco frecuente de malformación hemifacial asociado con una anomalía vascular en la columna vertebral. Los autores sugieren que esta asociación podría ser más común de lo que se cree. (28)</p>
<p>Fitriasari Trainor PA.</p>	<p>S, Gene-environment interactions in the pathogenesis of common craniofacial anomalies.</p>	<p>2023</p>		<p>Este artículo tiene como objetivo revisar los conocimientos actuales sobre las interacciones entre los genes y el ambiente causantes de malformaciones comunes de la cabeza y la cara. Los autores concluyen que estas interacciones juegan un papel importante en la causa de estas anomalías. Los autores de este artículo revisan la evidencia que respalda la participación de las interacciones gen-ambiente en la patogénesis de los trastornos craneofaciales comunes. Los factores ambientales como la exposición a la radiación, las infecciones y los medicamentos pueden aumentar el riesgo de trastornos craneofaciales. Los factores ambientales pueden crear anomalías craneofaciales al alterar la expresión de genes implicados en el desarrollo facial. (29)</p>

<p>Zielinski D, Markus B</p>	<p>OTX2 duplication is implicated in hemifacial Microsomia.</p>	<p>2014</p>	<p>Los autores del artículo analizaron cinco familias afectadas por MHF. Los autores utilizaron tecnología de secuenciación genética para identificar una duplicación de 1,3 Mb en el cromosoma 14q22.3 en todos los miembros de la familia afectados. Esta duplicación no se observó en miembros de la familia no afectados ni en controles sanos. Los autores analizaron la función del gen OTX2, que se encuentra en la región duplicada. El gen OTX2 codifica una proteína importante para el desarrollo de la cara, el cráneo y el cerebro. Los autores descubrieron que la duplicación de OTX2 conduce a una sobreexpresión de la proteína OTX2. Los autores concluyeron que la duplicación con OTX2 es la causa genética de la MHF. (8)</p>
---	---	-------------	--

Fuente: elaboración propia.

Análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la Microsomía Hemifacial

En la revisión temática llevada a cabo para analizar el contenido y la veracidad de la información de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la Microsomía Hemifacial, los estudios seleccionados, brindaron aportes teóricos y conceptuales de lo que significa Microsomía Hemifacial, así como de los factores etiológicos y de riesgo; de esta manera se permite dar una definición general basada en expertos condensados en las investigaciones halladas, de ahí, que se diga entonces que la Microsomía Hemifacial es un trastorno en el que los tejidos de un lado de la cara no están completamente formados, afectando principalmente la audición (oídos), la boca (boca) y la mandíbula. En ocasiones pueden verse afectados ambos lados de la cara, así como el cráneo y la cara.

Por su parte, en cuanto a los factores de riesgo, las investigaciones encontradas y seleccionadas concuerdan en que, pese a no haber claridad sobre su etiología, se han reconocido distintos factores ambientales y genéticos. Entre las causas ambientales, sobresalen diversos factores de riesgo asociados a su presencia durante el embarazo, como el consumo de fármacos vasoactivos, sangrado vaginal durante el segundo trimestre, gestaciones múltiples, el uso materno de tecnología reproductiva asistida y diabetes preexistente o gestacional. Los estudios hallados, también han descrito patrones de transmisión autosómica dominante y recesiva en familias con rasgos MHF, observándose un 50% de antecedentes familiares positivos en muchas series de casos. También se han descrito varias anomalías genéticas. La heterogeneidad etiológica y la variabilidad en la penetrancia y expresión genética pueden contribuir al amplio espectro fenotípico de la MHF (8).

En cuanto a las alteraciones genéticas autores sugieren que una mutación en el gen *ITPR* puede contribuir en el desarrollo de la MHF donde se ve afectado el proceso de señalización del calcio, componente indispensable para el desarrollo craneofacial (24).

Por otra parte, tenemos que una mutación en el gen *VWA1*, proporciona una falla en la proteína WARP que contiene el dominio del factor A de von Willebrand, generando así una deficiencia en la adhesión y migración celular durante la formación del complejo craneofacial. Proporcionando un defecto en este y desarrollo de la MHF (25).

Autores identifican mutaciones en los genes *TCOF1*, *PTCH1* y *FGFR2*, los cuales participan en el desarrollo óseo y de otros tejidos faciales en la etapa prenatal. También analizan el papel de los factores ambientales, como la exposición a la radiación, las infecciones y los medicamentos, en el desarrollo de la MHF (29). No solo esto, la alteración del gen *OTX2* está implicado en el desarrollo de la MHF, donde una duplicación de este gen puede contribuir al desarrollo de HFM al alterar la función de la proteína *OTX2*, que es importante para el desarrollo craneofacial (30).

De lo expresado, cabe aclarar, que los artículos que muestran características relevantes de los indicios generalizados en cuanto a la Microsomía Hemifacial y sus factores de riesgo; se encuentran categorizados entre los más comunes están los artículos de revisión y reportes de casos clínicos, lo que conduce a un análisis temático sustentado en argumentos, que conllevan a la construcción de conclusiones sobre juicios de carácter clínico y científico.

Discusión

La Microsomía Hemifacial o asimétrica es una patología con características diferentes y una presentación única en cada sujeto. Es una enfermedad que afecta diferentes estructuras de un individuo dependiendo de su gravedad. Por ello, el trabajo multidisciplinario entre pacientes y cirujanos ortognáticos bien coordinados es fundamental, ya que pueden incluso desarrollar cambios psicosociales y extracraneales que deben ser investigados inmediatamente y tratados con cirugía o tratamiento leve según su gravedad. Una revisión de la literatura actual informó que pocos informes publicados que adopten un enfoque experimental para encontrar las indicaciones causales que dan lugar a que un paciente joven manifieste Microsomía Hemifacial (17).

En cuanto a los factores de riesgo, y tomando como base algunos estudios de casos y controles encontrados en los artículos, se intentó identificar si las exposiciones vasoactivas o los eventos vasculares durante las primeras etapas del embarazo afectan el riesgo de Microsomía Hemifacial. A lo que se hallaron casos con diagnóstico de Microsomía Hemifacial en centros craneofaciales en 26 ciudades de Estados Unidos y Canadá, de 1996 a 2002. De ahí, que se entrevistaran a las madres de 230 casos y 678 controles sobre eventos y exposiciones durante el embarazo. Los controles se emparejaron con los casos por edad y consultorio pediátrico, con aprox. El 70% de las pruebas se realizaron en consultorios, y el resto de los controles se realizaron en consultorios del mismo tamaño y en el mismo código postal que los pediatras (9).

Del número de estudios analizados y discutidos en aspectos relacionados con los factores de riesgo, dejan en evidencia la falta de una causa clara de etiológica definitiva para el trastorno de la Microsomía Hemifacial. El hecho de que tenga una etiología multifactorial en cierta medida afectado por la composición genética de cada bebé en el que se manifiesta proporciona una base para las razones detrás la escasez de una etiología definida.

Por otro lado, existen distintos agentes teratogénicos que han producido Microsomía Hemifacial (18). En este sentido, se ha documentado que la exposición a la talidomida, piperidona y ácido retinoico en mujeres embarazadas; produce malformaciones faciales

congénitas en los recién nacidos. En el rastreo de la revisión temática, se halló información sobre una serie de experimentos con ruptura del cordón amniótico secundaria a compresión intrauterina en ratas que parecían exhibir síntomas de Microsomía Hemifacial. Después del oligohidramnios, esta característica puede provocar un hematoma embrionario y un daño posterior (19). Al respecto, esta teoría particular es parcialmente consistente con la sugerencia de daño vascular de Postwillow.

Conclusiones

Se realizó una recopilación bibliográfica, la cual permitió analizar los diferentes factores etiológicos y de riesgo asociados al desarrollo de la Microsomía Hemifacial, tanto genéticos como no genéticos; de ahí que se entienda que la patología en cuestión se presenta de forma heterogénea, variable y en cada paciente, tanto en su etiología como en la severidad de su presentación. Esta situación demuestra la importancia de evaluar cada caso a través de forma interdisciplinar.

la HFM es una malformación compleja que afecta principalmente a la región craneomaxilofacial. Su patogénesis aún no está bien definida y se presenta con una amplia variación de características clínicas que afecta tanto a tejidos duros como blandos. Se requieren enormes recursos y un enfoque de equipo multidisciplinario a través del ciclo de vida del individuo para una gestión con resultados óptimos.

Referencias Bibliográficas

1. Guevara O. Síndrome de Goldenhar: protocolo de manejo quirúrgico en un centro de referencia. Cirugia y Cirujanos. 2019.
2. Fan W, Mulliken J. An association between Hemifacial Microsomia and facial clefting. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Marzo; 63(3).
3. Véliz S. Microsomía hemifacial. Revisión de la literatura. Facultad de Odontología Universidad de Antioquia. 2016; 27(2): p. 404-424.
4. Chen Q, ZY, SG, Dai J. Etiology and pathogenesis of Hemifacial Microsomia. Journal of Dental Research. 2018; 97(12): p. 1297-1305.
5. Herrera KSF, Suarez P. Microsomia hemifacial con asimetría unilateral. Scielo. 2019; 12(40): p. 89-96.
6. Fuente A. Síndrome de Microsomía hemifacial. 2011.
7. Charrier J, Bennaceur S. Microsomes hémifaciales. Approche embryologique et clinique. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. 2001 46 5;: p. 385-399.
8. Zielinski, D., Markus, B., Sheikh, M., Gymrek, M., Chu, C., Zaks, M., ... & Erlich, Y. (2014). OTX2 duplication is implicated in hemifacial Microsomia. PloS one, 9(5), e96788.
9. Werler M. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial Microsomia. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2004; 70(6): p. 389-395.
10. N. V. Teratogénesis inducida por talidomida: historia y mecanismos. Defectos de nacimiento. C Embryo Today Rev. 2015; 105(2): p. 140-156.
11. Eslava C, Arteaga M. Corrección de Microsomia hemifacial con prótesis de articulación temporomandibular con extensión a arco cigomático y cirugía ortognatica. Scielo. 2021; 43(4): p. 156-161.
12. Leiva N, Castellón L. Microsomía Hemifacial. Tratamiento de un paciente en crecimiento y desarrollo. Rev. Dent Chile. 2020; 101(3): p. 99-110.
13. World Health Organization. Anomalías congénitas. Nota descriptiva. 7. [Online].; 2023 [cited 2023 noviembre 14. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>.
14. Sorolla P. Anomalías craneofaciales. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010; 21(1): p. 5-15.

15. La Salvia A, Cabrera L. Síndrome de Goldenhar. Una visión odontológica. Reporte de un caso. *Revista Odontológica de los Andes*. 2021; 16(1): p. 80-89.
16. González L. Síndrome de Goldenhar: a propósito de un caso de Pediatría Atención Primaria. *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria*. 2016; 18(69): p. 49-53.
17. Nahas O, Andrade L. Síndrome de Goldenhar: protocolo de manejo quirúrgico en centro de referencia. *Cirugía y Cirujanos*. 2019; 87(1): p. 516-527.
18. Cohen M, Rollnick B. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J*. 2001 Octubre; 26(4): p. 276-86.
19. Wang R. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J Pediatr*. 2002 Noviembre; 141(5): p. 7-611.
20. Werler M, Sheehan J. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial Microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70(6): p. 95-389.
21. Ma, L., Zhao, S., Xu, X., Shu, K., Li, X., Liang, Y., ... & Zhang, Z. (2022). Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Alcohol-Related Hemifacial Microsomia Pathogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 33(6), e607-e612.
22. Liu, B., Liu, W., Zhao, S., Ma, L., Zang, T., Huang, C., ... & Tang, X. (2023). Transcriptome sequencing of facial adipose tissue reveals alterations in mRNAs of hemifacial microsomia. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1099841..
23. Liu B, Liu W, Zhao S, Ma L, Zang T, Huang C, Shu K, Gao H, Tang X. Transcriptome sequencing of facial adipose tissue reveals alterations in mRNAs of hemifacial microsomia. *Front Pediatr*. 2023 Feb 13;11:1099841.
24. Xiong, J., Wang, X., Fan, C., Yan, J., Zhu, J., & Cai, T. (2022). Hemifacial Microsomia is linked to a rare homozygous variant V162I in FRK and validated in zebrafish. *Oral Diseases*.
25. Liu, Z., Sun, H., Dai, J., Xue, X., Sun, J., & Wang, X. (2021). ITPR1 mutation contributes to hemifacial Microsomia spectrum. *Frontiers in Genetics*, 12, 616329.
26. Wang, Y., Ping, L., Luan, X., Chen, Y., Fan, X., Li, L., ... & Chen, X. (2020). A mutation in VWA1, encoding von Willebrand factor A domain-containing protein 1, is associated with hemifacial Microsomia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 571004.

27. Paul, M. A., Opyrchal, J., Knakiewicz, M., Jaremków, P., Bajtek, J., & Chrapusta, A. (2020). Hemifacial Microsomia review: recent advancements in understanding the disease. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31(8), 2123-2127.
28. Liu, B., Zhao, S., Ma, L., Zang, T., Huang, C., & Tang, X. (2023). Bioinformatics Analysis of Hub Genes Involved in Smoke-Induced Hemifacial Microsomia Pathogenesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 34(8), 2551-2555.
29. Prasetyo, A. T., Putri, I. L., & Wardani, A. E. (2023). Hemifacial Microsomia associated with vascular malformation of vertebral: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 112, 108906.
30. Fitriasari, S., & Trainor, P. A. (2023). Gene–environment interactions in the pathogenesis of common craniofacial anomalies. *Gene-Environment Interactions in Birth Defects and Developmental Disorders*, 139.