

Lo que la voz nos cuenta acerca de los síndromes genéticos: El caso del síndrome de Williams

Irene Hidalgo de la Guía¹, Elena Garayzábal Heinze¹, Pedro Gómez Vilda²

¹ Departamento de Lingüística, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, España

² Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Campus de Montegancedo s/n, 28223, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

irenehidalgodelaguia@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0263-6857>

elena.garayzabal@uam.es ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7534-9141>

pedro@fi.upm.es ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3283-378X>

Enviado: 29/02/2016. Aceptado: 30/12/2016. Publicado online: 18/12/2017

Citation / Cómo citar este artículo: Hidalgo de la Guía, I., Garayzábal Heinze, E. y Gómez Vilda, P. (2017). Lo que la voz nos cuenta acerca de los síndromes genéticos: El caso del síndrome de Williams. *Loquens*, 4(1), e039. doi: <http://dx.doi.org/10.3989/loquens.2017.039>

RESUMEN: En el ámbito de las enfermedades raras de origen genético, la observación de la voz es una herramienta muy ventajosa para detectar diferentes condiciones clínicas asociadas a una determinada patología minoritaria. En el caso del síndrome de Williams (SW), considerada minoritaria, el estudio de la biomecánica laríngea ha demostrado que, en efecto, las diversas alteraciones clínicas asociadas a este síndrome pueden ser identificadas a través del estudio de la voz. Para llevar a cabo la investigación se analizaron 60 muestras de voz de 12 niños con síndrome de Williams y se confrontaron con 483 voces normativas procedentes de 97 niños sanos. Para el análisis acústico y biomecánico de las fonaciones se utilizó *BioMetroPhon* (Gómez *et al.*, 2013). Los resultados evidencian la relación estrecha existente entre el cuadro clínico de una persona y su fonación. Este estudio es otra muestra más de la interdisciplinariedad del abordaje de la voz y de lo provechoso de su observación.

Palabras clave: síndrome de Williams; déficit de elastina; voz; biomecánica laríngea; cubierta del pliegue vocal; temblor laríngeo.

ABSTRACT: *What voice tells us about genetic syndromes: The case of Williams syndrome.* – The study of the voice is a very valuable tool in the field of rare diseases. That is because the biomechanical and acoustic analysis of phonation allows to detect specific features of a particular genetic and rare syndrome. In the case of Williams syndrome (WS), it was proved that some clinical features connected to this syndrome can be observed by means of voice analysis. In order to carry out this study, 60 recordings of 12 children suffering from WS were assessed and compared to 483 normative phonations of 97 children with typical development. The methodology used to assess the voices was *BioMetroPhon* (Gómez *et al.*, 2013). The results may aim to establish a narrow connection between WS phonation and its typical genotype and, in consequence, the results of this study may highlight the interdisciplinary nature of the assessment of the voice.

Keywords: Williams syndrome; elastin deficit; voice; larynx biomechanics; vocal fold cover; tremor.

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de la voz actualmente ha pasado de ser considerado como un campo específicamente relacionado con un grupo reducido de profesionales (locutores, cantantes, actores, etcétera), a extender su ámbito de aplicación al conjunto de la población, puesto que, por una u otra circunstancia, la diversidad de la información que proporciona permite abordar diferentes fenómenos en el

estudio del comportamiento humano. A través de su análisis es posible desarrollar interfaces hombre-máquina, abordar diversos fenómenos del estudio de la conducta humana derivados de la biometría y de la seguridad, detectar el origen de una patología laríngea y evaluar su evolución, identificar el estado emocional de una persona e incluso analizar la eficacia de una determinada técnica en el ámbito del canto. A partir de un análisis biomecánico de la voz, es posible incluso la detección precoz de una

enfermedad neurodegenerativa y la monitorización de su consecuente progresión (Carmona-Duarte *et al.*, 2017). Por lo tanto, la voz y su observación abren un amplio abanico multidisciplinar con el que estudiar fenómenos de diferente índole.

En el caso de las enfermedades raras de origen genético, la observación de la voz resulta ser una herramienta muy útil y ventajosa para detectar diferentes condiciones clínicas asociadas a una determinada patología minoritaria. Las enfermedades raras o minoritarias reúnen una serie de características que las llevan a ser consideradas como tales. Estas características son, entre otras, su elevado grado de complejidad y morbilidad, su cronicidad, su baja prevalencia (cinco casos de cada 10 000 habitantes) y el desconocimiento que las acompaña (cf. Comisión Europea, 2008). En este contexto de ausencia de estudios específicos y de carencia de datos, la voz es una herramienta muy valiosa, ya que su análisis permite observar fenómenos clínicos ligados a la enfermedad minoritaria de origen genético y contrarresta de alguna manera la falta de información. Detrás de una patología de este tipo existe una condición genética concreta (genotipo) que explica y origina el conjunto de aspectos y fenómenos clínicos, físicos, cognitivos y emocionales que se observan en quien la padece (fenotipo). Así, en el caso del síndrome de Down, por ejemplo, el genotipo en la mayoría de los casos es la trisomía del cromosoma 21 (Lejeune, Gautier y Turpin, 1959) y el fenotipo es el conjunto de rasgos y condiciones clínicas: cardiopatías, trastornos endocrinos, hipotonía general, protrusión lingual, discapacidad intelectual, neurodegeneración, etcétera (Roper y Reeves, 2006). A este conjunto de rasgos que conforman el fenotipo del síndrome de Down se suma la peculiaridad del timbre vocal. Cualquier oyente podría identificar una voz de una persona con síndrome de Down, y pocos se cuestionan por qué presenta tales características, o por qué forma parte de su fenotipo específico. ¿Tiene algo que contarnos la voz acerca del síndrome de Down?

Estas consideraciones apuntan a la búsqueda de una clara relación entre el genotipo específico de una patología y las características peculiares de la voz, y ponen de manifiesto que el estudio de esta proporciona información acerca de la alteración en cuestión. Si tomamos el caso de otro síndrome de origen genético, en este caso minoritario y menos conocido, encontramos de nuevo un timbre vocal particular y, lo que es más importante, observamos determinados rasgos clínicos ligados al genotipo a través de un análisis biomecánico de la voz. Este es el caso del síndrome de Williams, objeto del presente estudio.

1.1. El síndrome de Williams: Rasgos generales

El síndrome de Williams (SW) es una alteración del neurodesarrollo de origen genético que afecta a uno de cada 7 500 nacimientos (Strømme, Bjørnstad y Ramstad, 2002). Es originado por la eliminación puntual de un fragmento de código (microdelección) en el cromosoma 7 sobre la banda q11.23 (Beuren, Apitz y Harmjan, 1962; Wi-

lliams, Barratt-Boyes y Lowe, 1961). El fenotipo observado en la mayoría de casos se caracteriza por alteraciones clínicas diversas: hipercalcemia, déficit de elastina, hiperacusia, deficiencia intelectual, retraso madurativo, hipotonía y alteración neuromotora (Antonell, Del Campo, Flores, Campuzano y Pérez-Jurado, 2006; Martin, Snodgrass y Cohen, 1984).

Una de las peculiaridades genéticas del SW es la haploinsuficiencia del gen que codifica la elastina (ELN), consecuencia de la microdelección que da origen a este síndrome. Esta alteración es la causante del déficit de elastina característico de las personas con SW. Algunas de las complicaciones clínicas derivadas de esta carencia son la estenosis supra valvular aórtica y la aparición de hernias desde el primer año de vida (Ewart *et al.*, 1993). La investigación de Urbán *et al.* (2002) demostró que las concentraciones de elastina en el tejido conjuntivo de la piel y de las arterias de las personas con SW son escasas y que las estructuras de fibras elásticas están mal organizadas. Si se tiene en cuenta que la elastina ocupa el 9% de los tejidos de un pliegue vocal sano y adulto (Moore y Thibeault, 2012), es fácil presuponer la existencia de anomalías estructurales en el pliegue vocal de las personas con SW. Ello justifica además la hipótesis de que el timbre vocal de la persona con SW es diferente del de un locutor normativo y que en él se pueden observar los efectos de la haploinsuficiencia del gen ELN, como parte de su genotipo.

Además del déficit de elastina, existen otros fenómenos propios del síndrome: pobre mielinización y anomalía neuromotora, retraso del desarrollo e hipotonía. Todos ellos influyen directamente en la fonación y en la biomecánica laríngea, por lo que de nuevo se justifica la hipótesis de que a través de la voz de los afectados se pueden observar, además de su condición genética, algunas de sus alteraciones clínicas típicas.

1.2. Evidencias vocales del déficit de elastina

Los estudios sobre histología del pliegue vocal indican que la lámina propia (del término médico *lamina propria*, que designaremos como LP) es la parte del pliegue vocal con mayor concentración de elastina de toda la laringe (Moore y Thibeault, 2012). Como se ha indicado en el Apartado 1.1, esta proteína ocupa el 9% de los tejidos de los pliegues vocales. En la LP adulta se distinguen tres tipos diferentes de elastina: oxytalan y elanium (elastina inmadura y más escasa) y elastina madura (fibras elásticas). Las primeras se concentran principalmente en la capa superficial de la LP, y la elastina madura, más abundante y tupida, en las capas intermedia y profunda de la LP (Gray, Alipour, Titze y Hammond, 2000; Moore and Thibeault, 2012; Thibeault, Gray, Bless, Chan y Ford, 2002).

Los estudios con ratones portadores de la haploinsuficiencia de ELN y el análisis de laringes excisas *post mortem* con SW han demostrado que, en efecto, la concentración de elastina en el pliegue vocal es más escasa bajo esta

condición genética (Vaux, Wojtczak, Benirschke y Jones, 2003; y Watts *et al.*, 2011). Por su parte, Watts, Awan y Marler (2008) realizaron un análisis acústico y perceptivo de la voz de personas con SW y encontraron que los afectados tienen la voz más grave e inestable que la población de control. Esto se debe a la falta de elasticidad, que entorpece la deformabilidad propia del pliegue e impide que este reaccione a la activación neuromotora con eficacia.

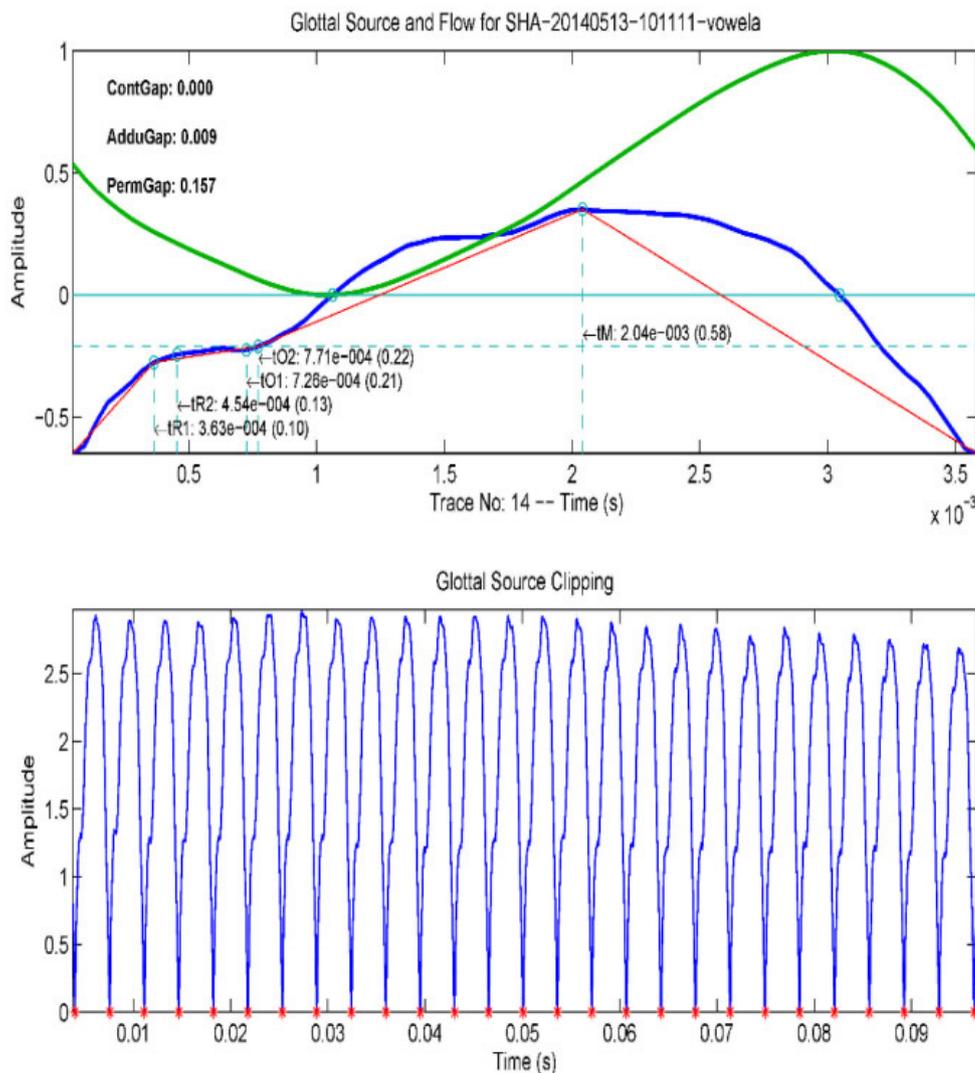
Sin embargo, a pesar de que el estudio de Watts, Awan y Marler (2008) demuestra la relación entre el déficit de elastina y la disfonía en el SW, todavía quedan muchas cuestiones abiertas como, por ejemplo, qué efectos produce el déficit de elastina y cuál es el estado y la biomecánica de los pliegues vocales bajo esta condición genética que tantas peculiaridades clínicas genera.

2. METODOLOGÍA

2.1. Herramienta: *BioMetroPhon*

BioMetroPhon es un software de análisis de voz desarrollado en la Universidad Politécnica de Madrid (Gómez *et al.*, 2013) para su uso en el ámbito clínico. Analiza fragmentos vocálicos de diferente duración (entre 50 y 500 ms) tomados de la grabación de una vocal abierta sostenida (generalmente la /a/; Figura 1). Esta herramienta realiza una reconstrucción inversa del filtro (el tracto vocal) con el fin de identificar la influencia de este sobre la señal para eliminarla y obtener únicamente la fuente glótica (la presión generada en los pliegues vocales). Dicha fuente glótica es observada a través de los diferentes

Figura 1: Muestra de voz de un niño sano de 7 años. En la parte superior se presenta un ciclo glótico L-F con los puntos biométricos de apertura y de cierre. En azul se muestra la fuente glótica; en verde, el flujo. En la parte inferior se observa el conjunto de ciclos de fonación correspondientes a 100 ms. Se observa cómo la presión desciende de forma brusca en los instantes alineados con el MFDR.



ciclos glóticos, cuyo modelo es el propuesto por Liljencrants, Fant y Lin (1985), en el que se contemplan diferentes datos biométricos (*MFDR: Maximum Flow Declination Ratio*): el punto de máxima reducción del flujo entre los pliegues vocales, dos puntos de restablecimiento de dicho cierre ($tR1$ y $tR2$), dos puntos de comienzo de abertura ($tO1$ y $tO2$) y un punto máximo de abertura (tM ; Gómez-Vilda *et al.*, 2009, 2011; Gómez *et al.*, 2013).

La versión del software utilizado es la 4.0 (de julio de 2014), la cual estima hasta 68 parámetros diferentes con información acústica y biomecánica de la voz. Entre los parámetros clásicos de distorsión acústica figuran: *Jitter*, *Shimmer*, *Noise to Harmonic Ratio*, etcétera; entre los parámetros biomecánicos que mide se encuentran los siguientes: *Body Mass*, *Cover Mass*, *Body Stiffness*, *Cover Stiffness*, etcétera; los parámetros referentes al cierre y contacto de los pliegues vocales son: *Adduction GAP*, *Contact GAP*, *Permanent GAP*; y uno de los parámetros relacionados con el temblor laríngeo es el denominado *Tremor amplitude (rMSA)*.

La información biomecánica, y no solo acústica, que ofrece *BioMetroPhon*, la convierte en una herramienta útil en investigaciones como esta, en las que se desea estudiar la tipología y la distribución estadística de los factores ligados a un determinado síndrome que causan disfonía.

2.2. Poblaciones de estudio y muestras vocálicas

El estudio se realizó con dos conjuntos poblacionales de niños. La muestra experimental con síndrome de Williams (MSW) estaba formada por 12 niños (7 niños y 5 niñas), de entre 3 y 8 años, diagnosticados con síndrome de Williams y pertenecientes a la Asociación Síndrome de Williams España (ASWE). Su diagnóstico se realizó, en todos los casos, mediante la prueba *FISH* (Fluorescent *in situ* hybridization), con la que se detecta la microdelección del cromosoma 7, causante del síndrome. La muestra normativa (MN) estaba formada por 97 niños (44 niños y 53 niñas) dentro del mismo rango de edad, sanos y normofónicos. El perfil de normalidad tomado en este caso fue una base de datos de voz adulta femenina evaluada y validada por el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Gregorio Marañón (Madrid). La voz adulta femenina tiene características más próximas a la voz infantil que la voz adulta masculina (Titze, 1994). La condición para incluir las voces infantiles en el grupo de normalidad fue la de no superar el doble de la desviación estándar de la base de datos adulta femenina. Los responsables de los participantes en este estudio fueron informados previamente de la finalidad del mismo y dieron su consentimiento.

Para facilitar la observación de las voces, se dividió toda la población en dos rangos de edad: de 3 a 5 años (grupo 1) y de 6 a 8 años (grupo 2). Además, se agrupó a los participantes por sexo, puesto que, a pesar de que los efectos de la maduración vocal se hacen más evidentes en la adolescencia (Whiteside, 2001; Whiteside, Hanson y Cowell, 2004), se observaron diferencias significativas

entre las niñas y los niños de este estudio (véanse los resultados recogidos en la Tabla 4 y en la Tabla 5). A continuación, se refleja toda esta información en la Tabla 1.

Para recoger las muestras de voz se utilizó un micrófono de solapa (Audio-Technica ATR-3350). Todas las grabaciones se tomaron a 44100 Hz y 16 bits. El fragmento de voz analizado corresponde a una vocal sostenida abierta, /a/, de 1 segundo de duración. Cada sujeto emitió esta vocal 5 veces con el fin de que quedara reflejada la variabilidad fonatoria intralocutor. En el caso de la muestra normativa femenina del grupo 1 (MNF-grupo1), se eliminaron dos grabaciones porque se desviaban significativamente de la voz adulta femenina tomada como referencia. Así pues, el número total de emisiones vocálicas grabadas y analizadas de la MN fue de 483, y el total de emisiones grabadas y analizadas de la MSW fue de 60. En la Tabla 2 queda resumida esta información.

Tabla 1: Características del grupo 1 (3-5 años) y del grupo 2 (6-8 años) formados por niños/as con síndrome de Williams y niños/as de la muestra normativa. MSWM: Muestra con síndrome de Williams Masculina, MSWF: Muestra con síndrome de Williams Femenina, MNM: Muestra Normativa Masculina, MNF: Muestra Normativa Femenina.

	Grupo 1 (3-5 años)		Grupo 2 (6-8 años)	
Edad (años)	MSWM Media: 4.17 Desv. est.: 0.45	MNM Media: 4.29 Desv. est.: 0.71	MSWM Media: 7.23 Desv. est.: 0.72	MNM Media: 7.06 Desv. est.: 0.88
	Sujetos	3	25	4
Edad (años)	MSWF Media: 4.56 Desv. est.: 0.65	MNF Media: 4.11 Desv. est.: 0.84	MSWF Media: 7.43 Desv. est.: 0.28	MNF Media: 7.11 Desv. est.: 0.76
	Sujetos	3	17	2

Tabla 2: Número de sujetos y de muestras de voz grabadas para el estudio. MSW: Muestra con Síndrome de Williams, MSWM: Muestra con síndrome de Williams Masculina, MSWF: Muestra con síndrome de Williams Femenina. MN: Muestra Normativa, MNM: Muestra Normativa Masculina, MNF: Muestra Normativa Femenina.

	Grupo 1 (3-5 años)		Grupo 2 (6-8 años)	
	Sujetos	Muestras grabadas	Sujetos	Muestras grabadas
MSWM	3	15	4	20
MSWF	3	15	2	10
Total MSW	6	30	6	30
MNM	25	125	19	95
MNF	17	83	36	180
Total MN	42	208	55	275

2.3. Análisis y métodos

Para el estudio se seleccionaron, de los 68 parámetros generados por la versión del software utilizada (Gómez *et al.*, 2013), los 16 que se enumeran en la Tabla 3.

El primero es la f_0 y los tres siguientes (2, 3 y 5) se consideran clásicamente como parámetros de perturbación. Los parámetros 35, 37, 41, 43, 44 y 46 estiman la masa y la tensión ejercida sobre el pliegue vocal y detectan sus desequilibrios durante el ciclo glótico, esto es, cuantifican el comportamiento biomecánico de los pliegues vocales. En concreto, con los parámetros 37 y 43 se detectaría el supuesto déficit de tensión consecuente de la hipotonía del síndrome en la MSW, en comparación con la MN. Con el parámetro 41 se observa el grosor de la lámina propia (LP). En este caso se comprobaría si es menor en la MSW, tal y como se presupone debido al déficit

Tabla 3: Los 16 parámetros acústicos y biomecánicos estimados por *BioMetroPhon* (Gómez *et al.*, 2013) y seleccionados para el desarrollo del estudio.

Parámetro	Descripción
1. f_0	Frecuencia fundamental
2. Jitter	Variación relativa de la f_0 entre ciclos contiguos
3. Shimmer	Variación relativa en la amplitud media de los ciclos contiguos
5. Harmonic-Noise Ratio	Proporción entre los componentes de ruido y los armónicos
35. Body Dynamic Mass	Masa del cuerpo del pliegue vocal que interviene en la oscilación
37. Body Stiffness	Tensión dinámica transversal del cuerpo del pliegue vocal
38. Body Mass Unbalance	Variación relativa del parámetro. 35 entre ciclos contiguos
40. Body Stiffness Unbalance	Variación relativa del parámetro 37 entre ciclos contiguos
41. Cover Dynamic Mass	Masa de la cubierta del pliegue vocal que interviene en la oscilación
43. Cover Stiffness	Tensión dinámica transversal de la cubierta del pliegue vocal
44. Cover Mass Unbalance	Variación relativa del parámetro 41 entre ciclos contiguos
46. Cover Stiffness Unbalance	Variación relativa del parámetro 43 entre ciclos contiguos
60. Contact defect	Porcentaje de escape de flujo durante la fase de cierre
61. Adduction defect	Porcentaje de espacio glótico (GAP) anormal observado en la aducción
62. Permanent gap	Porcentaje de espacio glótico observado en el restablecimiento del cierre
68. Tremor amplitude (rmsA)	Porcentaje de variación observado en la tensión dinámica del cuerpo

de elastina. Los parámetros 60, 61 y 62 proporcionan información sobre el cierre glótico: contacto, aducción y escape de flujo. Por último, el parámetro 68 alerta de la presencia de temblor laríngeo anormal, en caso de existir una alteración neurológica.

Para dotar de relevancia al estudio, se procedió a realizar un examen estadístico de los resultados y de la variación de las medias. Se utilizó la prueba *t*-Student con el programa de análisis estadístico SPSS. El total de las grabaciones extraídas para esta investigación fue evaluado con este test y los resultados se recogen a continuación.

3. RESULTADOS

Los resultados del análisis proporcionados por *BioMetroPhon* (Gómez *et al.*, 2013) de la población con síndrome de Williams y de la normativa agrupadas por sexo y por edad se presentan en las Tablas 4 y 5. Las estimaciones del test *t*-Student se recogen en las Tablas 6 y 7 para el grupo 1 y en las Tablas 7 y 8 para el grupo 2.

Las estimaciones obtenidas de los parámetros de distorsión clásicos (f_0 , *Jitter*, *Shimmer* y NHR) confirmaron desde el primer momento las observaciones de Watts, Awan y Marlem (2008) sobre la voz grave e inestable de las personas con SW. La diferencia fue significativa entre la muestra con síndrome de Williams (MSWM y MSWF-grupos 1 y 2) y la muestra normativa (MNM y MNF-grupos 1 y 2). En concreto, en el grupo 1, el de los más pequeños, la diferencia entre los niños con SW y los sanos fue muy destacada en cuanto a los parámetros acústicos clásicos (Tabla 4): la frecuencia fundamental (f_0) es más grave en la muestra con SW, tanto en niñas como en niños:

$$\text{MSWM}=265 \text{ Hz frente a MNM}=320 \text{ Hz,} \\ \text{MSWF} = 256 \text{ Hz frente a MSWF}=309 \text{ Hz,}$$

y *Jitter* (parámetro 2) y *Shimmer* (3) son más elevados en la muestra con SW en comparación con la muestra normativa, aunque en el caso de las niñas los resultados fueron menos relevantes; *Jitter*:

$$\text{MSWM}=1.71 \% \text{ frente a MNM}=0.93 \%, \\ \text{MSWF}=1.06 \% \text{ frente a MNF}=0.87 \%,$$

y *Shimmer*:

$$\text{MSWM}=2.07 \% \text{ frente a NSM}=1.21 \%, \\ \text{MSWF} = 1.39 \% \text{ frente a MNF}=1.30 \%.$$

Por lo que se refiere al parámetro 5 (relación de energía entre el ruido y las componentes armónicas de la fuente glótica), las diferencias encontradas no fueron significativas. En lo que respecta a los resultados de los parámetros acústicos clásicos observados en el grupo 2, formado por niños y niñas de 6 a 8 años, se encontraron resultados muy semejantes a los anteriores en el grupo de los niños. Por el contrario, se obtuvieron resultados diferentes a los anteriores en las muestras femeninas, pues las

Tabla 4: Resultados del análisis acústico y biomecánico realizado con *BioMetroPhon* (Gómez *et al.*, 2013) del grupo 1 (3-5 años): Muestra con síndrome de Williams, Masculina y Femenina (MSWM y MSWF, respectivamente) y Muestra Normativa, Masculina y Femenina (MNM y MNF, respectivamente).

	Muestra	N	Media	Desv. est.
1. f_0 (Hz)	MNM	125	320.46	41.38
	MNF	83	309.00	52.52
	MSWM	15	265.27	22.28
	MSWF	15	255.86	27.46
2. Jitter	MNM	125	0.0093	0.0040
	MNF	83	0.0087	0.0025
	MSWM	15	0.0171	0.0144
	MSWF	15	0.0106	0.0081
3. Shimmer	MNM	125	0.0121	0.0054
	MNF	83	0.0130	0.0050
	MSWM	15	0.0207	0.0127
	MSWF	15	0.0139	0.0068
5. NHR (dB)	MNM	125	0.6891	0.0420
	MNF	83	0.6798	0.0555
	MSWM	15	0.7102	0.0420
	MSWF	15	0.7127	0.0432
35. Body Mass (g)	MNM	125	0.0078	0.0008
	MNF	83	0.0082	0.0013
	MSWM	15	0.0103	0.0015
	MSWF	15	0.0098	0.0013
37. Body St. (mN/m)	MNM	125	31303	4180
	MNF	83	30167	5174
	MSWM	15	28267	4363
	MSWF	15	25156	2158
38. Body Mass Unb.	MNM	125	0.0039	0.0040
	MNF	83	0.0034	0.0016
	MSWM	15	0.0415	0.0704
	MSWF	15	0.0110	0.0179
40. Body Stiff. Unb.	MNM	125	0.0171	0.0120
	MNF	83	0.0154	0.0063
	MSWM	15	0.0727	0.0956
	MSWF	15	0.0310	0.0337

	Muestra	N	Media	Desv. est.
41. Cover Mass (g)	MNM	125	0.0086	0.0029
	MNF	83	0.0077	0.0023
	MSWM	15	0.0078	0.0029
	MSWF	15	0.0063	0.0016
43. Cov. Stif. (mN/m)	MNM	125	37020	13013
	MNF	83	36055	29562
	MSWM	15	33800	33746
	MSWF	15	19778	6012
44. Cover Mass Unb.	MNM	125	0.0586	0.0305
	MNF	83	0.0684	0.0357
	MSWM	15	0.0955	0.0765
	MSWF	15	0.0547	0.0452
46. Cover Stif. Unb.	MNM	125	0.0626	0.0320
	MNF	83	0.0671	0.0579
	MSWM	15	0.0966	0.0837
	MSWF	15	0.0792	0.0894
60. Contact GAP	MNM	125	0.0523	0.0455
	MNF	83	0.0480	0.0298
	MSWM	15	0.0872	0.0346
	MSWF	15	0.0882	0.0578
61. Adduction GAP	MNM	125	0.0154	0.0098
	MNF	83	0.0129	0.0108
	MSWM	15	0.0284	0.0365
	MSWF	15	0.0902	0.1154
62. Permanent GAP	MNM	125	0.1821	0.1435
	MNF	83	0.0709	0.0695
	MSWM	15	0.0746	0.0637
	MSWF	15	0.0736	0.0922
68. Tremor Amplit.	MNM	125	0.0084	0.0055
	MNF	83	0.0074	0.0041
	MSWM	15	0.0424	0.0418
	MSWF	15	0.0233	0.0118

niñas con SW presentaron valores inferiores a los de la muestra normativa femenina (Tabla 5); *Jitter*:

MSWM=1.69% frente a MNM=0.80%,
MSWF=0.72% frente a MNF=0.92%,

y *Shimmer*:

MSWM=1.67% frente a MNM=1.13%,
MSWF=1.16% frente a MNF=1.23%.

Es destacable el fenómeno observado en la f_0 en el grupo de los mayores (grupo 2), ya que la muestra con SW presentó una f_0 igual o más aguda que la de la muestra normativa (Tabla 5):

Tabla 5: Resultados del análisis acústico y biomecánico realizado con *BioMetroPhon* (Gómez *et al.*, 2013) del grupo 2 (6-8 años): Muestra con síndrome de Williams, Masculina y Femenina (MSWM y MSWF, respectivamente) y Muestra Normativa, Masculina y Femenina (MNM y MNF, respectivamente).

	Muestra	N	Media	Desv. est.
1. f_0 (Hz)	MNM	95	269.61	26.56
	MNF	180	277.16	32.15
	MSWM	20	286.89	29.83
	MSWF	10	269.65	18.89
2. Jitter	MNM	95	0.0080	0.0022
	MNF	180	0.0092	0.0027
	MSWM	20	0.0169	0.0078
	MSWF	10	0.0072	0.0014
3. Shimmer	MNM	95	0.0113	0.0040
	MNF	180	0.0123	0.0039
	MSWM	20	0.0167	0.0078
	MSWF	10	0.0116	0.0032
5. NHR	MNM	95	0.6998	0.0485
	MNF	180	0.6916	0.0507
	MSWM	20	0.6930	0.0616
	MSWF	10	0.6922	0.0322
35. Body Mass (g)	MNM	95	0.0092	0.0008
	MNF	180	0.0090	0.0010
	MSWM	20	0.0090	0.0013
	MSWF	10	0.0092	0.0008
37. Body Stif. (mN/m)	MNM	95	26251	2687
	MNF	180	27031	3163
	MSWM	20	29929	3928
	MSWF	10	26325	1799
38. Body Mass Unb.	MNM	95	0.0027	0.0011
	MNF	180	0.0031	0.0014
	MSWM	20	0.0217	0.0284
	MSWF	10	0.0039	0.0033
40. Body Stif. Unb.	MNM	95	0.0139	0.0050
	MNF	180	0.0166	0.0068
	MSWM	20	0.0540	0.0403
	MSWF	10	0.0152	0.0097

	Muestra	N	Media	Desv. est.
41. Cover Mass (g)	MNM	95	0.0112	0.0035
	MNF	180	0.0102	0.0042
	MSWM	20	0.0062	0.0023
	MSWF	10	0.0065	0.0016
43. Cover Stif. (mN/m)	MNM	95	34141	11768
	MNF	180	33819	16961
	MSWM	20	41940	72798
	MSWF	10	20266	6618
44. Cover Mass Unb.	MNM	95	0.0554	0.0206
	MNF	180	0.0636	0.0328
	MSWM	20	0.0570	0.0272
	MSWF	10	0.0323	0.0103
46. Cover Stif. Unb.	MNM	95	0.0573	0.0179
	MNF	180	0.0659	0.0343
	MSWM	20	0.0719	0.0279
	MSWF	10	0.0410	0.0124
60. Contact GAP	MNM	95	0.0523	0.0415
	MNF	180	0.0584	0.0452
	MSWM	20	0.0962	0.0583
	MSWF	10	0.1067	0.0741
61. Adduction GAP	MNM	95	0.0146	0.0089
	MNF	180	0.0206	0.0174
	MSWM	20	0.1088	0.1066
	MSWF	10	0.0081	0.0033
62. Permanent GAP	MNM	95	0.2246	0.1316
	MNF	180	0.1984	0.1385
	MSWM	20	0.0595	0.0925
	MSWF	10	0.0814	0.0880
68. Tremor Amplit.	MNM	95	0.0058	0.0033
	MNF	180	0.0063	0.0036
	MSWM	20	0.0240	0.0172
	MSWF	10	0.0217	0.0363

MSWM=287 Hz frente a MNM=270 Hz,
MSWF=270 Hz frente a MNF=277 Hz.

Esto contrasta con lo observado en el grupo 1, el de los más pequeños, donde la f_0 de la muestra con SW fue significativamente más grave (Tabla 4).

En cuanto a los parámetros biomecánicos que dan cuenta del estado y del funcionamiento de los pliegues vocales durante la fonación, de nuevo se encontraron diferencias significativas entre las muestras de los dos grupos estudiados. Por un lado, en el grupo 1 (Tabla 4), los resultados relacionados con la masa de la cubierta (parámetro 41) fueron muy significativos, puesto que la mues-

tra con SW obtuvo valores muy bajos en comparación con los de la muestra normativa:

MSWM=7.8 mg frente a MNM=8.6 mg,
MSWF=6.3 mg frente a MNF=7.7 mg.

Los parámetros relacionados con los desequilibrios en la estimación de la masa y de la tensión del pliegue vocal (38 y 40) también fueron más altos en la muestra con SW (Tabla 4) para el parámetro 38:

MSWM=4.15 % frente a MNM=0.39 %,
MSWF=1.1 % frente a MNF=0.34 %,

y para el parámetro 40:

MSWM=7.27 % frente a MNM=1.71 %,
MSWF=3.10 % frente a MNF=1.54 %.

En cuanto a los parámetros relacionados con el defecto de cierre y de contacto de los pliegues vocales (60 y 61), de nuevo la muestra con SW obtuvo valores más altos: para el parámetro 60:

MSWM=8.72 % frente a MNM=5.23 %,
MSWF=8.82 % frente a MNF=4.80 %,

y para el parámetro 61:

MSWM=2.84 % frente a MNM=1.54 %,
MSWF=9.02 % frente a MNF=1.29 %.

Es destacable la diferencia tan significativa entre la muestra con SW y la muestra normativa del grupo 1 en el parámetro que mide el porcentaje de temblor laríngeo (68):

MSWM=4.24 % frente a MNM=0.84 %,
MSWF=2.33 % frente a MNF=0.74 %.

Por otro lado, en el grupo 2 (Tabla 5), los resultados de los parámetros biomecánicos generados a partir de las dos muestras son semejantes a los anteriores. La masa de la cubierta (parámetro 41) fue de nuevo muy baja en la muestra con SW en contraste con la normativa:

MSWM=6.2 mg frente a MNM=11.2 mg,
MSWF=6.5 mg frente a MNF=10.2 mg.

Los resultados de los parámetros 38 y 40, relacionados con los desequilibrios de la masa y de la tensión del músculo vocal, fueron más altos en la muestra con SW, a excepción de las niñas con SW en el parámetro 40; así, para el parámetro 38:

MSWM=2.17 % frente a MNM=0.27 %,
MSWF=0.39 % frente a MNF=0.31 %,

y para el parámetro 40:

MSWM=5.40 % frente a MNM=1.39 %,
MSWF=1.52 % frente a MNF=1.66 %.

En cuanto a las estimaciones de defecto de cierre, tan solo el parámetro 61 (escape en la aducción) fue mayor en los niños con SW a diferencia de las niñas:

MSWM=10.88 % frente a MNM=1.46 %,
MSWF=0.81 % frente a MNF=2.06 %.

Finalmente, el parámetro que da cuenta del porcentaje de temblor laríngeo (68) fue de nuevo mucho más elevado en la muestra con SW que en la normativa:

MSWM=2.40 % frente a MNM=0.58 %,
MSWF=2.17 % frente a MSWF=0.63 %.

En las tablas siguientes se exponen las estimaciones del test *t*-Student de las medias obtenidas. En las Tablas 6 y 7 se ven los resultados del grupo 1, niños por un lado (Tabla 6) y niñas por otro (Tabla 7). En las Tablas 8 y 9, los resultados hacen referencia al grupo 2, por un lado los niños (Tabla 8) y por otro las niñas (Tabla 9).

Las estimaciones observadas tras el análisis estadístico de todos los datos ponen de manifiesto las diferencias significativas entre las dos muestras estudiadas con respecto a muchos de los parámetros considerados en la hipótesis inicial: frecuencia fundamental, grosor de la cubierta, temblor laríngeo, desequilibrios del pliegue vocal,

Tabla 6: Resultados del *t*-Student para las muestras masculinas con Síndrome de Williams (MSWM) y normativas (MNM) del grupo 1.

	t	df	Sig. (2-tailed)*
1. f_0	-5.067	138	0.000
2. Jitter	2.071	14.265	0.057
3. Shimmer	2.601	14.630	0.020
5. NHR	1.909	138	0.058
35. Body Mass	6.355	15.180	0.000
37. Body Stiffness	-2.640	138	0.009
38. Body Mass Unbalance	2.67	14.011	0.058
40. Body Stif. Unbalance	2.247	14.053	0.041
41. Cover Mass	-1.050	138	0.295
43. Cover Stiffness	-0.362	14.504	0.722
44. Cover Mass Unbalance	1.845	14.541	0.085
46. Cover Stif. Unbalance	1.574	14.500	0.137
60. Contact GAP	2.866	138	0.005
61. Adduction GAP	1.384	14.247	0.188
62. Permanent GAP	-5.092	34.730	0.000
68. Tremor Amplitude	3.142	14.060	0.007

* *p* value < 0.05

Tabla 7: Resultados del *t*-Student para las muestras femeninas con Síndrome de Williams (MSWM) y normativas (MNM) del grupo 1.

	t	df	Sig. (2-tailed)*
1. f_0	-5.067	138	0.000
2. Jitter	2.071	14.265	0.057
3. Shimmer	2.601	14.630	0.020
5. NHR	1.909	138	0.058
35. Body Mass	6.355	15.180	0.000
37. Body Stiffness	-2.640	138	0.009
38. Body Mass Unbalance	2.67	14.011	0.058
40. Body Stif. Unbalance	2.247	14.053	0.041
41. Cover Mass	-1.050	138	0.295
43. Cover Stiffness	-0.362	14.504	0.722
44. Cover Mass Unbalance	1.845	14.541	0.085
46. Cover Stif. Unbalance	1.574	14.500	0.137
60. Contact GAP	2.866	138	0.005
61. Adduction GAP	1.384	14.247	0.188
62. Permanent GAP	-5.092	34.730	0.000
68. Tremor Amplitude	3.142	14.060	0.007

* *p* value < 0.05**Tabla 8:** Resultados del *t*-Student para las muestras masculinas con Síndrome de Williams (MSWM) y normativas (MNM) del grupo 2.

	t	df	Sig. (2-tailed)*
1. f_0	-2.587	113	0.011
2. Jitter	-5.042	19.635	0.000
3. Shimmer	-2.986	21.170	0.007
5. NHR	0.544	113	0.587
35. Body Mass	0.483	22.652	0.634
37. Body Stiffness	-5.098	113	0.000
38. Body Mass Unbalance	-2.973	19.013	0.008
40. Body Stif. Unbalance	-4.434	19.124	0.000
41. Cover Mass	6.115	113	0.000
43. Cover Stiffness	-0.478	19.210	0.638
44. Cover Mass Unbalance	0.243	23.773	0.810
46. Cover Stif. Unbalance	-2.239	22.408	0.035
60. Contact GAP	-3.980	113	0.000
61. Adduction GAP	-3.947	19.056	0.001
62. Permanent GAP	6.680	37.261	0.000
68. Tremor Amplitude	-4.703	19.300	0.000

* *p* value < 0.05**Tabla 9:** Resultados del *t*-Student para las muestras femeninas con Síndrome de Williams (MSWM) y normativas (MNM) del grupo 2.

	t	df	Sig. (2-tailed)*
1. f_0	0.752	188	0.453
2. Jitter	3.868	12.977	0.002
3. Shimmer	0.500	188	0.618
5. NHR	-0.050	11.636	0.961
35. Body Mass	-0.614	188	0.540
37. Body Stiffness	1.181	12.386	0.260
38. Body Mass Unbalance	-0.731	9.175	0.483
40. Body Stif. Unbalance	0.598	188	0.551
41. Cover Mass	6.174	16.594	0.000
43. Cover Stiffness	2.540	188	0.012
44. Cover Mass Unbalance	7.669	21.514	0.000
46. Cover Stif. Unbalance	2.279	188	0.024
60. Contact GAP	-2.030	9.375	0.072
61. Adduction GAP	7.403	50.307	0.000
62. Permanent GAP	3.897	11.667	0.002
68. Tremor Amplitude	-1.344	9.010	0.212

* *p* value < 0.05

etcétera. En negrita se ha marcado aquellos parámetros que rechazan la hipótesis nula, esto es, que evidencian que las dos poblaciones estudiadas son diferentes entre sí de forma significativa.

4. DISCUSIÓN

Con la presentación de este estudio sobre el síndrome de Williams se ha podido demostrar que el análisis acústico y biomecánico de la voz proporciona información valiosa acerca de dicha patología y de quien la sufre. Así, por ejemplo, a través de la fonación de la muestra con SW se pudieron identificar las consecuencias de uno de los rasgos más significativos de este síndrome: la carencia de elastina. En concreto, esto se vio reflejado en el timbre grave e inestable de los niños con SW del estudio, puesto que la falta de elasticidad del pliegue vocal limita su movilidad y su capacidad de adaptación a los cambios bruscos que supone la fonación. Asimismo, el déficit de elastina también fue detectado midiendo el grosor de la cubierta del pliegue vocal. La muestra con SW analizada presentó un grosor menor de la cubierta en comparación con la muestra normativa. Esto apoya la suposición inicial sobre la relación entre la menor concentración de elastina en el tejido conjuntivo del pliegue vocal en el SW y el menor grosor de la lámina propia (LP); y demuestra, una vez más, la utilidad del estudio de la voz en estos ámbitos. Además de la carencia de elastina, el síndrome de Wi-

Williams presenta otros rasgos clínicos muy destacados, como la hipotonía y las anomalías neurológicas causadas por una mielinización deficiente. En relación con la primera, el análisis biomecánico de la voz vuelve a resultar útil para detectarla, ya que la muestra con SW del estudio presentó rasgos vocálicos propios de quien posee bajo tono muscular: déficit de tensión del músculo tiroaritenoido (medido con el parámetro 37 principalmente), perfil general de hipofunción laríngea, y frecuencia fundamental más grave de lo normal (muy evidente sobre todo en los niños más pequeños: grupo 1). Si el tono muscular es insuficiente, los pliegues vocales experimentarán menos tensión mecánica para mantener el número de vibraciones por segundo, esto es, producirán menos ciclos, o sea, menor frecuencia (Titze, 1994). En relación al segundo rasgo clínico destacado en el SW, la patología neuromotora, en las voces de los participantes con SW se encontró un alto porcentaje de temblor laríngeo junto con inestabilidad del músculo tiroaritenoido (todo ello evidenciado sobre todo por los parámetros 37, 38, 40 y 68). Este fenómeno indica la existencia de una alteración neurológica, pues se ha demostrado en estudios con poblaciones con Parkinson que el músculo vocal es muy sensible a la inestabilidad de origen neurológico (Gómez-Vilda *et al.*, 2011; Muñoz, Mazaira, Nieto, Rodellar, y Gómez, 2011). Es probable que la alteración neuromotora propia del SW condicione la biomecánica laríngea de los afectados y por ese motivo sea un rasgo clínico observable en su fonación.

En definitiva, la voz de las personas con SW es un instrumento valioso con el que medir los condicionamientos de su genotipo específico. A través del estudio de la fonación, se pudieron identificar tres aspectos típicos del SW: déficit de elastina debida a la haploinsuficiencia del gen ELN, alteración neuromotora causada por una insuficiente mielinización e hipotonía.

5. CONCLUSIONES

La multidisciplinariedad del estudio de la voz es una realidad a la par que una necesidad. En el contexto de las enfermedades raras de origen genético, la observación de la voz supone un gran avance dentro del típico contexto de desconocimiento de estas alteraciones minoritarias, pues implica la detección de más rasgos que caracterizan dicha alteración.

Así, en el caso del síndrome de Williams se pudo observar un conjunto de rasgos típicos gracias al estudio de la fonación. Los parámetros biomecánicos manejados en el estudio describieron a las personas con síndrome de Williams, puesto que delataron su manera particular de producir voz (menos ciclos por segundo en los pequeños, más ciclos en los mayores en relación a la norma, hipotonía del músculo vocal, desequilibrios y alto porcentaje de temblor) y pusieron igualmente de manifiesto la relación de este patrón fonatorio con el síndrome de Williams.

Por consiguiente, algunas de las complicaciones clínicas ligadas al genotipo de quien presenta un síndrome genético dado quedan al descubierto en la fonación, y esto

es una realidad que ha de aprovecharse, sobre todo en el ámbito de las enfermedades raras.

REFERENCIAS

- Antonell, A., Del Campo, M., Flores, R., Campuzano, V., y Pérez-Jurado, L. A. (2006). Síndrome de Williams: Aspectos clínicos y bases moleculares. *Revista de Neurología*, 42(1), 69-75.
- Beuren, A. J., Apitz, J., y Harmjanz, D. (1962). Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation*, 26(6), 1235-1240. doi.org/10.1161/01.CIR.26.6.1235
- Carmona-Duarte, C., Gómez-Vilda, P., Plamondon, R., Rodellar-Biarge, V., Palacio-Alonso, D., Ferrer-Ballester, M. A. y Alonso-Hernández, J. B. (2017). Phonatory and articulatory correlates in kinematic neuromotor degeneration. In *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II*, 203-208. doi.org/10.1007/978-3-319-46669-9_36
- Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores (2008). Consulta Pública. Las enfermedades raras: Un Desafío para Europa. Disponible en http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_dis_comm_es.pdf
- Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K., Spallone, P., ... Keating, M. T. (1993). Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature genetics*, 5(1), 11-16. doi.org/10.1038/ng0993-11
- Fant, G., Liljencrants, J., y Lin, Q. G. (1985). A four-parameter model of glottal flow. *STL-QPSR*, 4, 1-13.
- Gray, S. D., Alipour, F., Titze, I. R., y Hammond, T. H. (2000). Biomechanical and histologic observations of vocal fold fibrous proteins. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 109(1), 77-85. doi.org/10.1177/000348940010900115
- Gómez-Vilda, P., Fernández-Baillo, R., Rodellar-Biarge, V., Lluís, V. N., Álvarez-Marquina, A., Mazaira-Fernández, L. M., ... Godino-Llorente, J. I. (2009). Glottal source biometrical signature for voice pathology detection. *Speech Communication*, 51(9), 759-781. doi.org/10.1016/j.specom.2008.09.005
- Gómez-Vilda, P., Rodellar-Biarge, V., Nieto-Lluís, V., Muñoz-Mullas, C., Mazaira-Fernández, L. M., Ramírez-Calvo, C., ... Toribio-Díaz, E. (2011). Neurological disease detection and monitoring from voice production. *Advances in Nonlinear Speech Processing*, 1-8. doi.org/10.1007/978-3-642-25020-0_1
- Gómez, P., Rodellar, V., Nieto, V., Martínez, R., Álvarez, A., Scola, B., ... Fernández, M. (2013). BioMet@Phon: A system to monitor phonation quality in the clinics. *Proceedings of the 5th International Conference on e-Health, Telemedicine and Social Medicine*, 253-258.
- Lejeune, J., Gautier, M., y Turpin, R. (1959). Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus des séances de l'Académie des Sciences*, 248: 1721-1722.
- Martin, N. D., Snodgrass, G. J., y Cohen, R. D. (1984). Idiopathic infantile hypercalcaemia-A continuing enigma. *Archives of Disease in Childhood*, 59(7), 605-613. doi.org/10.1136/adc.59.7.605
- Moore, J., y Thibeault, S. (2012). Insights into the role of elastin in vocal fold health and disease. *Journal of Voice*, 26(3), 269-275. doi.org/10.1016/j.jvoice.2011.05.003
- Muñoz, C., Mazaira, L. M., Nieto, V., Rodellar, V., y Gómez, P. (2011). Voice quality analysis to detect neurological diseases. *Models and Analysis of Vocal Emissions for Biomedical Applications*, 79-82.
- Roper, R. J., y Reeves, R. H. (2006). Comprender el fundamento de los fenotipos del síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, 23, 59-67.
- Strømme, P., Bjørnstad, P. G., y Ramstad, K. (2002). Prevalence estimation of Williams syndrome. *Journal of Child Neurology*, 17(4), 269-271. doi.org/10.1177/088307380201700406
- Thibeault, S. L., Gray, S. D., Bless, D. M., Chan, R. W., y Ford, C. N. (2002). Histologic and rheologic characterization of vocal fold scarring. *Journal of Voice*, 16(1), 96-104. doi.org/10.1016/S0892-1997(02)00078-4

- Titze, I. (1994). *Principles of voice production*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Urbán, Z., Riazi, S., Seidl, T. L., Katahira, J., Smoot, L. B., Chitayat, D., ... Hinek, A. (2002). Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 71(1), 30-44. doi.org/10.1086/341035
- Vaux, K. K., Wojtczak, H., Benirschke, K., y Jones, K. L. (2003). Vocal cord abnormalities in Williams syndrome: A further manifestation of elastin deficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 119(3), 302-304. doi.org/10.1002/ajmg.a.20169
- Watts, C. R., Awan, S. N., y Marler, J. A. (2008). An investigation of voice quality in individuals with inherited elastin gene abnormalities. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 22(3), 199-213. doi.org/10.1080/02699200701803361
- Watts, C. R., Knutsen, R. H., Ciliberto, C., y Mecham, R. P. (2011). Evidence for heterozygous abnormalities of the elastin gene (ELN) affecting the quantity of vocal fold elastic fibers: a pilot study. *Journal of Voice*, 25(2), e85-e90. doi.org/10.1016/j.jvoice.2010.04.006
- Whiteside, S. P. (2001). Sex-specific fundamental and formant frequency patterns in a cross-sectional study. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 110(1), 464-478. doi.org/10.1121/1.1379087
- Whiteside, S. P., Hanson, A., y Cowell, P. E. (2004). Hormones and temporal components of speech: Sex differences and effects of menstrual cyclicity on speech. *Neuroscience Letters*, 367(1), 44-47. doi.org/10.1016/j.neulet.2004.05.076
- Williams, J. C. P., Barratt-Boyes, B. G., y Lowe, J. B. (1961). Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 24(6), 1311-1318. doi.org/10.1161/01.CIR.24.6.1311