

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE MÖBIUS**

**REPORTE DE 25 CASOS EN CARTAGENA**

**MARIA ISABEL BARRIOS TRESPALACIOS  
STELLA PATRICIA ORTEGA BUELVAS**

**RESIDENTES TERCER AÑO DE OFTALMOLOGIA**

**ESTUDIO PARA OPTAR AL TITULO DE OFTALMOLOGO**

**ASESORES CIENTÍFICOS**

**MARIA DEL PILAR MARQUEZ FACIOLINCE, MD  
OFTALMOLOGIA PEDIATRICA**

**JAIME EDUARDO BERNAL VILLEGAS, MD, PhD  
GENETICA HUMANA**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**ALFREDO GANEM PAREJA  
Coordinador de Investigaciones  
Universidad del Sinú**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADO DE OFTALMOLOGÍA**

**CARTAGENA DT y C  
2.009**

## *DEDICATORIA*

### *A Dios*

*Por enseñarnos el camino de la verdad y los nobles principios con que hemos aprendido a ver a nuestros pacientes.*

### *A la niñez Colombiana*

*Por haber sido inspiración de nuestro trabajo de investigación*

### *A nuestros padres, esposo e hijas*

*Por haber sido el estímulo para alcanzar la meta propuesta en nuestra vida y por estar siempre a nuestro lado en los momentos difíciles*

## **AGRADECIMIENTO**

A la **Dra. María del Pilar Márquez Faciolince**

Por ser la gestora de este estudio, por su apoyo incondicional, tiempo y excelentes aportes que nos brindara para la realización de nuestro estudio.

Al **Dr. Jaime Bernal Villegas**

Por el tiempo y sus excelentes aportes que nos brindara para la realización de nuestro estudio

A **Heidy Visbal Alemán, Optómetra**

Por su dedicación y apoyo en la ejecución de nuestro de estudio

A **Claudia Betancur Gómez, Auxiliar de enfermería**

Por su paciencia y dedicación en la ejecución de nuestro estudio

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	5
RESUMEN	6
1. DESCRIPCION DEL PROBLEMA	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACION	11
4. OBJETIVOS	12
4.1 OBJETIVO GENERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
5. MARCO REFERENCIAL	14
6. MARCO TEORICO	17
7. MARCO CONCEPTUAL	31
8. MARCO GEOGRAFICO	32
9. MARCO LEGAL	33
10. DISEÑO METODOLÓGICO	38
11. DISCUSIÓN	61
12. CONCLUSIONES	65
13. RECOMENDACIONES	67
BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXOS	

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome o secuencia de Möbius (SMB), es una enfermedad relativamente rara, caracterizada por una parálisis facial congénita acompañada frecuentemente de anomalías en la abducción ocular y asociada ocasionalmente a malformaciones orofaciales y musculo esqueléticas. La primera descripción de la diplejía facial congénita fue hecha por von Graefe en 1880 y ocho años después Möbius describió su asociación a otras malformaciones. Se han propuesto dos posibles mecanismos patogenéticos para esta entidad: una disrupción vascular en el feto, incluyendo isquemia del tallo cerebral, o un defecto metamérico primario en los núcleos cerebrales de la región del tegmento. La mayoría de los reportes del síndrome se refieren a casos esporádicos, pero al menos cuatro regiones génicas se han asociado a casos familiares del síndrome en los cromosomas 1, 3, 10 y 13. Más recientemente, se ha asociado la aparición del síndrome a la ingestión de algunas sustancias y particularmente al Misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, utilizado inicialmente para el tratamiento de la úlcera gástrica pero de amplia utilización como agente abortivo; también se han descrito casos posiblemente relacionados con el consumo materno de cocaína o la utilización de ergotamina. Dada la asociación del síndrome a trastornos oculares y la creciente utilización de agentes abortivos en nuestro medio, pareció de interés buscar casos del síndrome en la Clínica oftalmológica de Cartagena y en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja para caracterizarlos fenotípica y genéticamente.

## RESUMEN

En el presente estudio se realizó una evaluación de 25 pacientes entre 2 meses y 144 meses (12 años) de edad a quienes se le diagnosticó Síndrome de Möbius (parálisis facial uni o bilateral congénita asociada a compromiso de la abducción ocular bilateral) en el servicio de oftalmología pediátrica de la Clínica Oftalmológica de Cartagena y el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (H.I.N.F.P), durante el período de enero de 2007 a abril de 2009. Se excluyó a aquellos que presentaran evidencia clínica de enfermedades infecciosas del sistema nervioso central, fracturas de la base del cráneo, neoplasias, distrofia fascio escapulo humeral, distrofia miotónica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y variantes del Síndrome de Guillain Barre (Miller Fisher).

Se realizó un estudio descriptivo en una serie de casos evaluados en consulta y otros por historia clínica.

El objetivo fue describir los hallazgos oftalmológicos, clínico – genéticos y posibles causas en pacientes con Síndrome de Möbius que consultaron a los dos centros mencionados en el período de enero 2007 a abril de 2009.

De los 25 pacientes estudiados, 11 fueron de sexo masculino y 14 de sexo femenino, 10 pacientes entre edades de 2 a 30 meses (preverbales) y 15 pacientes de 31 meses a 144 meses (verbales).

Al examen externo oftalmológico, el hallazgo mas frecuente fue el epicanto encontrándose en 20 pacientes (80%), de los cuales 11 presentaron epicanto palpebral ( 44%) y 9 epicanto inverso (36%). Otros hallazgos de menor frecuencia incluyen el lagoftalmos en 6 casos (24%) y la estenosis de los puntos lagrimales en 2 casos (8%).

Los resultados de la agudeza visual muestran ausencia de ambliopía en ambos grupos de pacientes, preverbales y verbales. La agudeza visual corregida estuvo en el rango de 20/25 a 20/20 en todos los pacientes verbales, excepto uno, que no colaboró para el examen. En los preverbales, el parámetro CSM (centra, sostiene y mantiene), fue adecuado en 9 de los 10 casos y un solo caso presentó movimientos oculares incoordinados.

Se evaluaron 50 ojos de 25 pacientes, en los cuales se observó hipermetropía fisiológica en 34 ojos (68%). El error refractivo mas frecuente fue el astigmatismo hipermetrópico compuesto con la regla en 6 ojos (12%), seguido de hipermetropía en 6 ojos (12%). Menos frecuente el astigmatismo miópico simple con la regla en 2 ojos, seguido por el astigmatismo hipermetrópico compuesto contra la regla en dos casos igualmente. En un caso se observó anisometropía.

La endotropia fue el tipo más común de estrabismo, encontrándose en 8 casos (32%), uno de ellos, de gran ángulo; seguido por la exotropia en 4 casos (16%). La hipertropia se encontró con predominio unilateral, en 2 casos (8%) y 11

pacientes (44%), mostraron ortotropía en la posición primaria de la mirada. En ningún paciente encontramos patrón en A ó en V.

Todos los pacientes presentaron un fenómeno de Bell adecuado, excepto uno, en quien además se encontró una queratitis punteada superficial bilateral.

A la oftalmoscopia bajo dilatación, la fundoscopia fue normal en todos los casos.

Con respecto a los nervios craneales involucrados, el VII nervio se encontró afectado en forma bilateral en 21 casos (84%) y unilateral en 4 casos (16%). El compromiso de los nervios IX y X se presentó en igual proporción en 8 casos (32%) cada uno, seguido por el nervio craneal XII en 5 pacientes (20%).

El hallazgo mas frecuente entre las malformaciones asociadas fue el pie equino varo en 10 casos (40%), bilateral en 9 casos (36%) y unilateral en 1 caso (4%). El paladar hendido en 3 casos (25%). Con menor frecuencia se encontraron las sindactilias, el cúbito valgo bilateral y el geno valgo en 3 casos (12%) cada uno.

En 12 casos (48%), fue utilizado el misoprostol como agente abortivo (fallido) en períodos tempranos de la gestación.



## 1. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

El síndrome de Moebius es una patología congénita, infrecuente caracterizada por parálisis facial bilateral, ausencia de abducción, estrabismo convergente, afección de otros nervios craneales (hipogloso, trigémino), otras anomalías del desarrollo (micrognatia, polidactilia, hemangiomas, ausencia de músculos pectorales), y en algunos casos déficit mental. Descrita por primera vez por Albrecht von Graefe en 1880. Se han propuesto dos posibles mecanismos patogenéticos para esta entidad: una disrupción vascular en el feto, incluyendo isquemia del tallo cerebral, o un defecto metamérico primario en los núcleos cerebrales de la región del tegmento.

En publicaciones recientes se ha descrito un aumento de reporte de casos de Síndrome de Moebius asociado a la exposición de misoprostol durante el embarazo.

En la consulta oftalmológica pediátrica en los centros de práctica encontramos una alta frecuencia de pacientes con Síndrome de Moebius lo cual despertó nuestro interés y nos llevo a determinar las características clínicas que manifestaban y posteriormente asociándolas con exposición a misoprostol durante el embarazo como posible etiología.

## **2. FORMULACION DEL PROBLEMA**

¿ Cuáles son los hallazgos oftalmológicos y clínico – genéticos y sus posibles causas en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Möbius, que consultaron a la Clínica Oftalmológica de Cartagena y al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en el período de Enero de 2007 a Abril de 2009 ?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El Síndrome de Möbius (SMB), es una enfermedad congénita rara, caracterizada por una alteración de los nervios craneales VI y VII y en ocasiones acompañada por disfunción de otros nervios craneales como el IX y el X, nervios que siguen en frecuencia de aparición. Estas alteraciones conllevan a una parálisis facial y a una alteración de la abducción ocular y en menor frecuencia a trastornos de deglución y del habla y pueden acompañarse además de otras malformaciones congénitas como el pie equino varo y sindactilia.

La etiología y patogenia se encuentran aún en estudio. La gran mayoría de los casos son esporádicos. Las causas de este síndrome son desconocidas, sin embargo hay teorías que tienen algún mérito. Las mas comúnmente aceptadas se basan en una atrofia en el núcleo craneal directamente, esto probablemente relacionado con un problema vascular en el desarrollo inicial del embrión o una falta en el suministro sanguíneo como resultado de efectos externos (agentes teratogénicos) tales como infección, drogas o medicamentos. Hay descritos algunos casos hereditarios que parecen ser debidos a un gen dominante con una expresividad variable y una penetración incompleta.

En el síndrome de Möbius, existe una variedad de alteraciones oftalmológicas asociadas, las cuales son necesarias detectar y tratar oportunamente con el fin de

preservar la visión y evitar el desarrollo de ambliopía y/o de patologías oculares crónicas e irreversibles.

En el Hospital Universitario del valle, Cali (Colombia), entre el 2001 y el 2003 fueron diagnosticados 11 casos nuevos con SMB, de los cuales, 9 de las 11 madres reconocen haber utilizado Misoprostol, durante el primer trimestre de embarazo, como medida abortiva sin éxito, en dosis de 200 a 800 mg.

Estudios realizados en España, Brasil y Venezuela, entre otros, describen las características fenotípicas y genotípicas predominantes en el síndrome.

Teniendo en cuenta que en el servicio de oftalmología pediátrica de la Clínica oftalmológica de Cartagena y del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja se ha observado un creciente número de pacientes con características clínicas de Síndrome de Möbius, consideramos necesario realizar un estudio de las manifestaciones oftalmológicas, clínico - genéticas y posibles causas del síndrome. Lo anterior nos permitirá implementar programas de promoción y prevención en la comunidad para concientizarla acerca de las consecuencias del uso de misoprostol como abortivo y la necesidad de disminuir la presentación de casos nuevos, realizar el diagnóstico precoz y la rehabilitación de los niños afectados; ya que es imprescindible que ellos se integren a la sociedad y de este modo se les facilite el crecimiento de su autoestima y por ende su desarrollo biopsicosocial y laboral.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir los hallazgos oftalmológicos, clínico – genéticos y posibles causas, en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Möbius, que consultaron a la Clínica Oftalmológica de Cartagena y al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en el período de Enero de 2007 a Abril de 2009

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir los hallazgos oftalmológicos en los pacientes con SMB
2. Describir los hallazgos clínico – genéticos en los pacientes con SMB
3. Identificar los nervios craneales afectados en la serie de casos
4. Determinar la frecuencia de las madres que estuvieron expuestas al Misoprostol durante el embarazo
5. Caracterizar el fenotipo clínico del Síndrome de Möbius en la C.O.C y el H.I.N.F.P

## 5. MARCO REFERENCIAL

Los criterios diagnósticos y la definición del Síndrome de Möbius varía entre los autores. Von Graeffe y Paul J. Möbius aceptaron los casos de diplejía facial congénita (VII) y parálisis del nervio motor ocular externo (VI) bilateral, asociados a déficits de otros nervios craneales, entre ellos el V, IX y XII, como constituyentes del Síndrome de Möbius. <sup>26</sup> En 1939, Henderson amplió la definición e incluyó los casos con parálisis facial unilateral congénita. <sup>27</sup>

En 1990 Dhavendra Kumar definió los siguientes criterios para el diagnóstico del SMB:

1. La Parálisis congénita del Nervio Facial parcial o completa (VII), es esencial para el diagnóstico del SMB.
2. La Parálisis del Nervio Motor Ocular Externo (VI) uni o bilateral también debe estar presente y es de mucha ayuda en el diagnóstico clínico.
3. La parálisis de los Nervios Motor Ocular Común (III), Troclear (IV), Trigémino (V), Vago (X) y glossofaríngeo (IX), son menos comunes.
4. Las malformaciones de las extremidades (sindactilia, braquidactilia, ausencia de dígitos), se presentan con frecuencia.
5. Malformaciones de las estructuras orofaciales (úvula bífida, micrognatia y deformidades auriculares), se presentan con frecuencia.

6. Otras anomalías del sistema musculoesquelético por ej. Anomalía de Klippel-Feil, ausencia de la sección esternal del pectoral mayor, defectos braquiales y de los músculos costales.

Kumar también recopila varios hallazgos clínicos del SMB, y describe el lagofthalmos, babeo, dificultad para la succión, ausencia de sonrisa y de movimiento en los músculos faciales durante el llanto (“Fascie en máscara”). Parálisis del VI nervio craneal con inhabilidad para abducir el ojo, la cual tiende a ser bilateral y completa. Los movimientos horizontales de la mirada conjugada están paralizados, pero los movimientos verticales conjugados son normales y la convergencia puede estar presente en algún grado. El nervio hipogloso (XII) es el tercer nervio craneal más comúnmente afectado y está comprometido en aproximadamente 25% de los casos reportados, conllevando a parálisis e hipoplasia de la lengua. La expresión oral puede ser defectuosa debido al compromiso de los labios, lengua, paladar y ocasionalmente la laringe. El retardo mental leve o moderado se ha estimado en un 10%. Las malformaciones más comunes en extremidades son el pie equino varo uni o bilateral (en una tercera parte de los casos). Las anomalías digitales comúnmente observadas son sindactilia o braquidactilia o ambas, ectrodactilia y defectos transversos terminales también se observan. Otras anomalías ocasionales incluyen rigidez de los dedos índice y marcada deformidad valgus bilateral de las falanges distales de los dedos grandes de los pies. La ausencia de la sección esternal del músculo pectoral mayor (componente de la anomalía de Poland), asociado con anomalías de

las manos. También describe las anomalías craneofaciales como fisura palpebral pequeña, pliegues epicánticos, hipertelorismo, defectos auriculares externos, microstomía y micrognatia, úvula bífida y paladar hendido. Otras anomalías menos comunes son la dextrocardia, artrogriposis múltiple congénita y la anomalía de Kipple - Feil. El retraso de crecimiento intrauterino y la hipotonía con retardo en el desarrollo motor ha sido notado en algunos casos. La asociación de Síndrome de Möbius con anosmia e hipogonadismo hipogonadotrófico (Síndrome de Kallman) y con hipogonadismo solamente, También se ha descrito.

Diagnósticos diferenciales incluyen condiciones neuromusculares por ejemplo, Distrofia Fascio escapulo humeral muscular, distrofia infantil miotónica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, variantes de Guillain - Barre (Miller Fisher), los cuales pueden tener características fenotípicas similares a Möbius, no obstante, los defectos en las extremidades no están presentes.



## 6. MARCO TEÓRICO

### 6.1.1 Definición

El Síndrome de Möbius es una entidad clínica rara, congénita, caracterizada por el compromiso de los nervios craneales VI y VII; se manifiesta clínicamente por parálisis del músculo extraocular recto externo y una fascie inexpresiva “fascie en máscara”, por parálisis facial congénita. <sup>1</sup>

El SMB fue descrito por Von Graefe y Saesmisch en 1880, Harlam en 1881 y Chrisholm en 1882. Sin embargo fue Möbius quien en 1888 hizo un estudio de la enfermedad y en 1892 comunicó cinco casos que presentaban parálisis facial bilateral congénita y parálisis del VI par. <sup>8</sup> En 1939, Henderson amplió la definición e incluyó los casos con parálisis facial unilateral congénita. <sup>2</sup> En 1990 Dhavendra Kumar definió varios criterios para el diagnóstico del SMB.

### 6.1.2 Fisiopatología

La descripción fisiopatológica es aún incompleta. No se ha establecido si el evento principal es la aplasia de los nervios, del tallo cerebral o de los músculos. <sup>37, 38</sup> Los nervios que pueden estar involucrados incluyen desde el VI hasta el XII, por lo general con excepción del VIII. El III y IV pueden estar implicados pero solo en raras ocasiones. EL facial (VII) está comprometido en todos los casos, el

abducens (VI) en un alto porcentaje de los casos y el hipogloso (XII) en una minoría de los casos. Existen numerosas teorías acerca de la patogénesis subyacente primaria. Se cree que la condición Möbius sea de origen degenerativa o tóxica con compromiso de los núcleos de los nervios afectados. Algunos autores sugieren que el problema subyacente es una hipoplasia congénita heredada o agenesia del núcleo de los nervios afectados. Aproximadamente el 2% de los casos parece tener una base genética. <sup>39</sup> Las teorías de etiología vascular tienen muchos defensores. Una de las teorías incluye disrupción del flujo de la arteria basilar o regresión prematura de las arterias trigeminales primitivas. Una segunda teoría vascular es la disrupción de la arteria subclavia, lo cual conlleva al deterioro de la irrigación embrionaria. No obstante, otros consideran que el síndrome de Möbius es una displasia mesodérmica que compromete la musculatura derivada del primero y segundo arco braquial. Esta teoría sostiene que los cambios en el tallo cerebral son secundarios a atrofia retrógrada de los nervios craneales.

La disfunción de los nervios craneales asociada a malformaciones en las extremidades sugiere una disrupción de la morfogénesis normal durante un período crítico en el desarrollo de las estructuras embrionarias de esas regiones, mas probablemente entre la semana 4<sup>a</sup>. A 7<sup>a</sup>. De la gestación.

### **6.1.3 Frecuencia**

El síndrome de Möbius es un desorden raro. En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia de 0.002-0.0002% o 1 caso por 50.000 nacidos. <sup>40</sup> En un estudio

nacional Holandés, la prevalencia fue de al menos en el 0,002% de nacimientos (4 casos por cada 189.000 nacidos), entre los años 1996-1998.<sup>39</sup> La prevalencia del SMB en España, según el estudio realizado en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, por Pérez Aytés y cols.,<sup>36</sup> se sitúa entre 1/400.000 y 1/677.000 habitantes y la incidencia es de 1 caso por cada 115.000 nacidos vivos. En el Hospital Universitario del valle, Cali (Colombia), entre el 2001 y el 2003 fueron diagnosticados 11 casos nuevos con SMB.

#### **6.1.4 Raza, Sexo, Edad**

No se ha descrito predilección racial. Ambos sexos son igualmente afectados.<sup>41</sup> El síndrome de Möbius es congénito y muchos casos son diagnosticados durante la infancia. La enfermedad no es progresiva y la presentación clínica del paciente está basada generalmente en la severidad de los síntomas.

#### **6.1.5 Clínica**

Debido a que a temprana edad el síndrome se hace obvio, los padres u otro cuidador, generalmente ofrece atención temprana al paciente. Los síntomas oculares y faciales se presentan principalmente. La diplejía facial es el síntoma más notable; puede notarse al nacimiento, con cierre palpebral incompleto durante el sueño (lagoftalmos), babeo y dificultad para succionar<sup>1</sup>.

- En ocasiones la parálisis facial no se nota hasta semanas después del nacimiento, cuando el niño tiene dificultad para sonreír o faltan los movimientos faciales al reír.

- la falta de expresión en risas y llantos, comienzan a ser importantes. Esto, junto a problemas de sialorrea y dificultades del habla, tiene enormes repercusiones en el desarrollo psico-social del niño. <sup>23</sup>
- Debido a la inmovilidad facial y frontal, la piel parece desprovista de arrugas.
- La limitación de movimientos oculares de abducción y el estrabismo son también un hecho común.
- Dificultad para cerrar los párpados durante el sueño (lagoftalmos)
- Inhabilidad para cerrar la boca.
- La alimentación en los primeros meses puede presentar dificultades enormes. No solo es difícil deglutir la cantidad de alimento requerido, sino que a menudo tos, vómitos y disfagia, acaban en miedo y rechazo hacia la comida para ambos madre e hijo.
- Las alteraciones dentales son frecuentes, por el hecho de que la boca a menudo está abierta por la imposibilidad de cerrar los labios.
- También pueden presentarse problemas del habla por una excesiva nasalidad de la voz (nervios IX y X), falta de una adecuada movilidad de la lengua (nervio XII), o por falta de movimiento en los labios (nervio VII).

- El retardo mental se presenta solamente en el 15% de los pacientes. Hay manifestaciones raras que incluyen defectos cardíacos, urinarios e hipogonadismo. <sup>10</sup>
- Puede presentarse de forma aislada o asociada a parálisis de otros pares craneales, <sup>2, 3</sup>, o a otras malformaciones congénitas, las cuales suelen ser de extremidades (oligodactilia, braquidactilia y sindactilia y pie equino varo) y tórax (hipoplasia del pectoral mayor: anomalía de Poland). <sup>1, 4, 5, 6</sup> Normalmente es de aparición bilateral y rara vez es unilateral. <sup>7</sup>
- Asociación con comportamientos autistas. Gillberg y Steffenburg informaron que los síntomas autistas están presentes en el 30-40% de los niños y adultos jóvenes con Möbius syndrome.<sup>42</sup>

### **6.1.6 Hallazgos Físicos**

Al utilizar la definición mas comúnmente aceptada, la típica apariencia fenotípica es una fascie inmóvil con parálisis de los movimientos oculares (dificultad para la abducción). La parálisis del nervio facial es generalmente bilateral e incompleta, con la participación de cualquiera de la parte superior o inferior de la cara.

- La fascie en máscara resultante hace evidente el diagnóstico inicial a la inspección.

- La expresión facial aplanada produce a los pacientes dificultad para relacionarse con los demás, debido a su incapacidad para transmitir emociones.
- La parálisis ocular externa, incluida la ptosis, acompaña la diplejía facial en el 80% de los casos. La parálisis del nervio abducens ha sido reportada aproximadamente en el 75 % de los pacientes y son algunos de los rasgos más característicos del síndrome.
- Los niños afectados pueden nacer con marcado estrabismo (endotropía).
- La oftalmoplejia puede ser parcial o completa
- La parálisis de la mirada lateral, indica participación fascicular medial longitudinal y a menudo está presente.
- La córnea y la conjuntiva están desprotegidas secundaria a la debilidad para parpadear y al lagofthalmos; se presentan queratoconjuntivitis crónicas o recurrentes.
- La debilidad bulbar puede ser leve o severa. La disfagia causada por la paresia de los nervios craneales IX y X es común.
- El nervio hipogloso (XII) es el tercer nervio craneal más comúnmente afectado y está comprometido aproximadamente en el 25% de los casos reportados. <sup>1</sup> Esto resulta con frecuencia en atrofia de la lengua. Los pacientes pueden ser incapaces de sobresalir su lengua más allá de sus

labios. La denervación del hipogloso conlleva a parálisis e hipoplasia de la lengua o fasciculaciones. Los músculos oculares están siempre involucrados cuando la lengua se ve afectada.

- Kanemoto en 2007 reportó un caso de síndrome de Mobius con parálisis bilateral de las cuerdas vocales.<sup>43</sup>
- Anormalidades musculo esqueléticas están presentes en un tercio o más de los pacientes; ellas pueden incluir: Pie equino varo, braquidactilia, sindactilia, amputaciones congénitas, artrogriposis, acortamiento de las extremidades y ocasionalmente hipoplasia o ausencia del músculo pectoral mayor (Anomalía de Poland).
- La anomalía de Poland fue asociada por primera vez al Síndrome de Mobius en 1973.<sup>44</sup>
- Las malformaciones braquiales son comunes: Ocasionalmente compromete el brazo, donde la mano está siempre afectada.
- La sindactilia y la braquidactilia son frecuentemente reportadas.
- Pie equino varo bilateral ocurre alrededor de un tercio de los pacientes.
- Numerosas anomalías orofaciales están presentes. La base de la nariz se ha descrito amplia y plana.
- Epicanto bilateral también se ha descrito.

- Paladar arqueado, uvula bífida, microglosia, microstomia, micrognatia, malformaciones dentarias, mandibulares e hipertelorismo.
- Otras anomalías menos comunes son dextrocardia, artrogriposis congénita múltiple y la anomalía de Klippel Feil.

### **6.1.7 Causas**

La patogénesis y etiología del Síndrome de Mobius parece ser multifactorial y aun controversial. Muchos investigadores coinciden en que en un subgrupo de pacientes, la condición es genéticamente predeterminada, sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos. Las hipótesis etiológicas incluyen injuria hipóxico / isquémica y exposición tóxica intrauterina.

El factor genético, se ha asociado a herencia autosómica dominante, autosómica recesiva e inclusive casos con herencia ligada al X recesiva.

Varios genes han sido estudiados; Ziter y colaboradores en 1977 identificaron una translocación recíproca de 13q12.2 en tres generaciones de una familia con SMB; <sup>17</sup> por estos hallazgos se sugiere una asociación de este gen al SMB (SMB1); posteriormente, Verzij y colaboradores mostraron la heterogeneidad genética de esta patología al identificar, a partir del análisis de ligamiento en dos familias alemanas afectadas que presentaban un patrón de herencia autosómico dominante con reducida penetrancia, dos locus génicos asociados a SMB en los cromosomas 3q21-22 (SMB2) y 10q21 (SMB3). <sup>18, 19</sup>



Por otra parte, Donahue y colaboradores identificaron una traslocación en un paciente con SMB en t (1; 11) (p22; p13) (8,11), y posteriormente Nishikawa y colaboradores confirmaron la asociación del locus 1p22 con SMB (SMB4) al encontrar una translocación t(1;2)(p22.3;q21.1) en otro paciente con SMB. <sup>20, 21</sup> La expresión variable y la disminuida penetrancia podrían explicar la carencia de patrones claros de herencia Mendeliana en algunos individuos. <sup>14, 15</sup>

Baraitser cuando declaró que la definición del síndrome de Möbius se limita a la presencia de NC parálisis VI y VII (con o sin participación bulbar primaria, pero con malformaciones esqueléticas), el riesgo para la descendencia de padecer la enfermedad es baja (2%). <sup>45</sup>

Otro factor etiológico se debe a un origen isquémico resultante de una interrupción del flujo vascular del tallo cerebral durante el desarrollo embrionario, asociado a un factor poligénico y /o a una interacción con agentes teratogénicos. Desde la introducción del misoprostol y su uso como método abortivo (fallido), se ha observado un incremento en la frecuencia de recién nacidos con SMB asociados al uso de este medicamento. <sup>9</sup>

El Misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>) es una droga sintética análoga a la prostaglandina E1, que se utiliza por vía oral en la prevención y tratamiento de la úlcera gástrica. También se ha convertido en una droga importante en la práctica obstétrica y ginecológica, debido a su acción uterotónica y su capacidad de madurar el cuello uterino. El misoprostol es de utilidad en la evacuación del útero en caso de muerte embrionaria o fetal e inducción del trabajo de parto; por esto es utilizado

con fines abortivos en forma ilegal en países de Latinoamérica, en especial Brasil, donde ha sido reportado el uso frecuente, con resultados variados en cuanto a efectividad y complicaciones; <sup>11, 12</sup> y aunque no existen estadísticas confiables en nuestro país, presumimos que es también de uso común para tales fines.

Existe evidencia en la literatura sobre la asociación entre los defectos causados por disrupción vascular, como el síndrome de Möbius y los defectos por reducción de extremidades con la ingestión, por gestantes de Misoprostol como abortivo en el primer trimestre de embarazo. <sup>10, 13</sup>

En el Hospital Universitario del valle, Cali (Colombia), entre el 2001 y el 2003 fueron diagnosticados 11 casos nuevos con SMB, de los cuales, 9 de las 11 madres reconocen haber utilizado Misoprostol, durante el primer trimestre de embarazo, como medida abortiva sin éxito, en dosis de 200 a 800 mg. En un estudio realizado en Brasil, por Anne L. Pastuszak, Lavinia Schüller, Coelho y cols., entre 1990 y 1996, se identificaron 96 casos con SMB, de los cuales, 47 de las 96 madres utilizaron Misoprostol en el primer trimestre de gestación. <sup>16</sup>

En 2005 en un caso reportado por Puvabanditsin et al describieron un niño con síndrome de Möbius asociado a anomalía de Poland, el cual se relacionó con el uso materno de cocaína durante el primer trimestre del embarazo. Los autores sugirieron que la exposición a la cocaína pudo haber interrumpido el suministro vascular del feto.

La madre del niño con síndrome de Möbius , reportado por Kanemoto en 2007 también fue tratado con zonisamida durante el embarazo por epilepsia prepartum. La teratogenicidad de la zonisamida no ha sido claramente definida; los autores no pudieron excluir la exposición prenatal de la zonisamida como una posible causa del Síndrome de Mobius.<sup>43</sup>

Por definición las injurias traumatocás no hacen parte del Síndrome de Mobius.

### **6.1.8 Estudios**

No existen estudios de laboratorio diagnóstico específico para el SMB.

Algunos médicos no solicitan los estudios de imágenes de cerebro, pero muchos expertos los recomiendan. La escanografía o la resonancia nuclear magnética (RNM) puede mostrar calcificaciones bilaterales en el núcleo del VI nervio craneal. Esas calcificaciones no son específicas de la enfermedad. El tallo cerebral puede presentarse hipoplásico con rectificación en el piso del IV ventrículo. La RNM puede ayudar a determinar si otras malformaciones cerebrales, tal vez genéticamente determinadas, están presentes. La ultrasonografía prenatal aunque no está usualmente indicada, puede identificar calcificaciones del tallo cerebral y de los ganglios basales en el cerebro del niño en desarrollo. Algunas instancias de parálisis facial ocurren con el trauma durante el parto, especialmente con el uso de fórceps en la posición podálica. Por definición las injurias traumáticas no son parte del SMB. El tiempo de evolución de la lesión puede ser importante y la electromiografía (EMG) puede ayudar en este sentido. La denervación de los potenciales está presente sólo si el o los núcleos del nervio facial fueron heridos 2-3 semanas (o más) antes del estudio. Los músculos

fasciales que están con aplasia o hipoplasia congénita como consecuencia de síndrome de Möbius o lesión del nervio, se produce en etapa temprana de la gestación y no demuestran denervación activa. Este hallazgo puede ayudar a diferenciar el síndrome de Möbius del trauma perinatal a los nervios periféricos .

En 2006, Cattaneo y cols. informaron sobre un estudio neurofisiológico que incluyó entre otros la EMG de 24 pacientes con síndrome de Möbius; y encontraron dos fenotipos definidos del síndrome. Basados en los datos de sus electromiografías, los autores demostraron que el primer grupo tuvo una alteración en el desarrollo del romboencéfalo, mientras que el segundo grupo parece haber adquirido una lesión en el sistema nervioso durante su vida intrauterina. <sup>47</sup> En 1996, en un estudio electromiografico de 7 pacientes con SMB, Jaradeh y cols. Sugieren que la causa primaria del deterioro neural fue el daño al tallo cerebral en etapa prenatal, con afección del núcleo motor y sus conexiones internucleares. <sup>48</sup>

## **6.2 Tratamiento**

El SMB es congénito y no progresivo, no obstante, no hay tratamiento definitivo. Hasta la fecha, la atención médica es de apoyo y sintomático. Pueden requerirse tratamientos para las abrasiones y ulceraciones corneales; esto secundario a la queratitis por exposición y a la conjuntivitis por cierre palpebral incompleto. Las amputaciones de los miembros u otras anomalías musculoesqueléticas pueden comprometer significativamente a los pacientes; Férulas, prótesis, o incluso la profilaxis de la trombosis venosa profunda puede estar indicado.

Por varias razones los pacientes están predispuestos a sufrir infecciones.

Anormalidades en el tallo cerebral puede predisponerlos a neumonía por aspiración.

Cuando los niños alcanzan la edad de la autoconciencia, ellos realizan otras actividades que reemplazan la inmovilidad facial. Consejería individual o familiar podría resultar útil en estas situaciones. Los tests neuropsicológicos y de inteligencia son útiles para predecir y ayudar a las posibles deficiencias de aprendizaje, autismo, o diferentes apraxias visuales. El tratamiento quirúrgico es sintomático o cosmético pero no curativo.

Muchos oftalmólogos recomiendan retrasar la cirugía de estrabismo, debido a que la condición puede atenuarse o mejorar un poco con la edad. Muchos procedimientos oculares quirúrgicos son exitosos en algunos pacientes. El manejo del lagofthalmos y otras alteraciones pueden ser manejadas por oculoplastica. Igualmente, la realización de procedimientos para la reanimación de la parálisis facial puede ser exitosa. La restauración puede ser mas exitosa si se realiza antes de los 7 años. Otorrinolaringólogos y cirujanos plásticos hab utilizado el nervio accesorio no afectado o la rama mesentérica del V nercio craneal como donante para procedimientos de reinervación. Otros cirujanos han diseñado dispositivos vivos compuestos de músculos y tendón transplantados combinado con procedimientos de reinervación que han logrado restaurar al menos el control parcial de la musculatura facial.

Las deficiencias asociadas en el SMB y variantes, requiere un abordaje multidisciplinario por especialistas calificados.

Estos pacientes requieren consulta de un equipo conformado por pediatra, cirujano, odontopediatra, ortopedista, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, psiquiatra, psicólogo, terapeuta ocupacional y físico, audiólogo, nutricionista y terapeuta del lenguaje entre otros.

## **7. MARCO CONCEPTUAL**

Cartagena, pese a que es una ciudad turística, padece de las consecuencias de la falta de educación en torno a los efectos del uso inadecuado de medicamentos con fines abortivos (fallidos) y de la venta de este grupo de drogas sin formulación médica.

Lo anterior la hace vulnerable a la aparición de ciertas enfermedades congénitas como el síndrome de Möbius, cuyas características fenotípicas comunes en todos los casos y aquellas asociadas, comprometen física y psíquicamente al individuo.

El Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja y la Clínica Oftalmológica de Cartagena, son centros de referencia de 3 de los 7 departamentos de la Costa Atlántica.

Las alteraciones oftalmológicas que se presenta en este síndrome, principalmente el estrabismo entre otros, ha permitido que en el servicio de Oftalmología Pediátrica de los centros mencionados, se capten con cierta frecuencia pacientes afectados con el SMB.

## **8. MARCO GEOGRAFICO**

Cartagena de indias, ciudad situada en la costa norte de Colombia en latitud 10° 23' norte, longitud 75° 32' oeste. La población objeto del estudio, 25 pacientes, que consultaron al servicio de oftalmología pediátrica del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja y de la Clínica Oftalmológica de Cartagena durante el período de enero de 2007 a abril de 2009.

En conformidad con las leyes establecidas por el ministerio de protección social del estado, El Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja cuenta con una unidad de atención de cuarto nivel que atiende a usuarios perteneciente al régimen subsidiado, ubicado en el barrio Zaragocilla. Así mismo, la Clínica Oftalmológica de Cartagena cuenta con dos unidades básicas de atención de tercer nivel que atienden población perteneciente al régimen subsidiado, contributivo, prepagado y particular; su sede principal se encuentra ubicada en el barrio Pie de la Popa y la otra en la avenida El Bosque sector Plaza Colón.



## 9. MARCO LEGAL

La realización de este trabajo de investigación se enmarca dentro del derecho colombiano, específicamente en las siguientes normas:

1. Constitución Política Colombiana
2. Tratado de Helsinki
3. Resolución 008430 de 1993
4. Ley 23 de 1981
5. Ley 100 de 1993
6. Resolución 1995 de 1999 del Ministerio de Salud
7. Reglamento interno Universidad del Sinú Seccional Cartagena

### **Tratado de Helsinki.**

Expedido por la Asociación Médica Mundial y acorde con su revisión de la 52ª Asamblea General en Edimburgo, Escocia, en Octubre de 2000. una propuesta de principios éticos que sirvan de orientación a los médicos y otras personas que realizan investigación médica en seres humanos.

Se cumplió en sus siguientes numerales:

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en últimos términos, tiene que recurrir muchas veces a la experiencia en seres humanos.

5. En investigación medica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación medica en seres humanos es el de mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación, para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

**Principios:**

10. En la medica, es deber del medico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

14. el protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a la consideración ética que fueren del caso y debe indicar que han observado los principios enunciados e esta declaración.

15. La investigación medica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personal científico y bajo la supervisión de un medico clínico competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con

capacitación médica y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

A nivel nacional se cumplen los preceptos de la siguiente norma:

**Resolución 008430 de 1993**, emanada del Ministerio de Salud y que reglamenta la investigación científica en seres humanos, especialmente en sus artículos:

**Art. 5.** En toda investigación en la cual el ser humano sea el sujeto de investigación, deberá prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar.

**Art. 8.** En la investigación con seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

**Art. 9.** Se consideran como riesgo de la investigación, la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

**Art. 10.** El grupo de investigadores o el investigador principal deberán identificar el tipo o tipos de riesgo al que están expuestos los sujetos de la investigación.

**Art. 11.** Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- a. Investigación sin riesgo: son estudios documentales, como las Historias clínicas, sin ningún tipo de intervención.
- b. Investigaciones con riesgo mínimo: estudios prospectivos en el cual los datos se obtienen a través de procedimientos comunes y existentes, tales como: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, aplicación de test.
- c. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: son aquellos en los que la probabilidad de afectar a sujetos son significantes, entre ellas: estudios radiológicos y con microondas, estudios con medicamentos, procedimientos quirúrgicos, etc.
- d. **Art. 14.** Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual, el sujeto de investigación o en su caso, el representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.
- e. **Ley 23 de 1981** “por la cual se dictan normas en materia de Ética Medica”, establece:
- f. En el artículo 34. La historia clínica es el registro obligatorio de las condiciones de salud del paciente. Es un documento privado sometido a reserva que únicamente puede ser conocido por terceros previa autorización del paciente o en los casos previstos por la ley.

- g. En el artículo 54 numeral 1, el médico se atenderá a las disposiciones legales vigentes en el país y a las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, con relación a los siguientes temas: 1. Investigación biomédica en general.
- h. En el artículo 61, el médico tiene el derecho de propiedad intelectual sobre los trabajos que elabore con base en sus conocimientos intelectuales y sobre cualesquiera otros documentos, inclusive historias clínicas, que reflejen su criterio o pensamiento científico.
- i. **Resolución No. 1995 de 1999** “Por la cual se dictan normas para el manejo de la historia clínica”, establece:
- j. En el artículo 14. Sobre el acceso a la historia clínica, podrán acceder a la información contenida en la historia clínica, en los términos previstos en la ley:  
1) El usuario, 2) El equipo de salud, 3) Las autoridades judiciales y de salud en los casos previstos en la ley, 4) Las demás personas determinadas en la ley.
- k. PARAGRAFO: El acceso a la historia clínica, se entiende en todos los casos, única y exclusivamente para los fines que de acuerdo con la ley resulten procedentes, debiendo en todo caso, mantenerse la reserva legal.
- l. Establecido este marco legal se determina que el presente estudio, por tener una fase de intervención a través de un medicamento, el cual ha sido en forma rutinaria y segura por muchos años en diferentes procedimientos en las personas, es de carácter de riesgo mínimo.

## **10. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **10.1 Tipo de estudio**

Se realizó una evaluación clínica de los pacientes, que aunado con la información de los padres, efectuamos una descripción de las manifestaciones clínicas para medir las características clínicas del síndrome.

### **10.2 Población**

La población de estudio estuvo determinada por la totalidad de pacientes, que durante el periodo de tiempo estipulado consultaron a la C.O.C y al H.I.N.F.P. Para la recolección de información, previo cumplimiento de los criterios de inclusión, fueron sometidos a evaluaciones clínicas y toma de muestra sanguínea.

### **10.3 Muestra**

Por ser la población total de magnitud reducida y de carácter finita, no se utilizó muestra en el estudio, de manera tal que la población objeto de estudio fue igual a la muestra.

### **10.2 Análisis de la información**

Hicimos una organización de la información en tablas y gráficos. Fue sometido a la estadística descriptiva. Se realizó un análisis bivariado con la aplicación de la prueba chi cuadrado para determinar significancia estadística entre los hallazgos

encontrados en los pacientes expuestos a misoprostol y los no expuestos.

Determinantes epidemiológicos

### **10.3 Criterios de inclusión**

Pacientes con Parálisis facial uni o bilateral congénita asociada a compromiso de la abducción ocular bilateral, que consultaron a la C.O.C y al H.I.N.F.P en el período de Enero de 2007 a Abril de 2009.

Edad: 0 – 15 años

### **10.4 Criterios de exclusión**

Pacientes mayores de 15 años

Pacientes con antecedente de enfermedades infecciosas del sistema nervioso central, fracturas de la base del cráneo, neoplasias, Distrofia Fascio escapulo humeral muscular, Distrofia infantil miotónica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y variante del Síndrome de Guilláin – Barré ( Miller-Fisher).

### **10.5 Métodos**

#### **10.5.1 Examen Oftalmológico**

- Evaluación de la agudeza visual
- Evaluación externa
- Biomicroscopía en lámpara de hendidura
- Motilidad Ocular

- Retinoscopia bajo cicloplejia
- Oftalmoscopia indirecta

La biomicroscopía fue realizada en todos los pacientes. La agudeza visual en los pacientes preverbales fue evaluada por el sistema CSM: Centra, sostiene y mantiene; en los verbales fue evaluada con test de optotipos de figuritas.

La evaluación de la motilidad ocular incluyó medida de la desviación para cerca y lejos con y sin refracción correctiva, usando métodos estándares de prismas.

Un patrón V fue considerado cuando la diferencia en la magnitud de la endotropia entre mirada arriba y mirada abajo fue mayor o igual a 15 Dioptrías prismáticas.

Un patrón A fue considerado cuando la diferencia entre la mirada hacia arriba y la mirada hacia abajo fue mayor de 10 Dioptrías prismáticas

La cicloplejia fue alcanzada 45 minutos después de instilar 1 gota de anestésico (proparacaína 0,5%) seguido por una gota de ciclopentolato (1%) en todos los pacientes.

La oftalmoscopia indirecta fue realizada después de dilatación pupilar para evaluar retina y disco óptico.

### **10.5.2 Examen Clínico - Genético**

Todos los pacientes fueron evaluados por un médico genetista quien recogió toda la información familiar e hizo la descripción de sus hallazgos dismórficos; se les



hizo cultivo de linfocitos para análisis cromosómico y posteriormente fueron vistos también por especialistas en ORL, neurología y ortopedia.

## **10.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

La operacionalización es un proceso mediante el cual se pasa de la concepción de la variable a su determinación empírica, es decir la manera de hacer visible o medibles las variables.

Se comprende mas claramente a través del cuadro de operacionalización presentado a continuación:

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Naturaleza	Escala de medición	Valores	Categorizaciones
sexo	Cualitativa	Nominal	1. 2.	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa	De Razón	1. 2.	Preverbales Verbales
Agudeza visual	Cuantitativa	De razón	1. 2. 3.	20/20 – 20/40 20/20 - 20/80 >20/80
Motilidad Ocular	Cualitativa	Nominal	1. 2. 3.	Endotropia Exotropia Hipertropia
Nervio Craneal afectado	Cualitativa	Nominal	1 2. 3. 4.	VII IX X XII

## **10.7 FUENTES DE INFORMACIÓN**

**10.7.1 Fuente Primaria:** La información de primera mano para el estudio se obtuvo directamente de los exámenes realizados a los niños (examen oftalmológico, clínico - genético, neurológico, ortopédico y otorrinolaringológico, toma de muestra de sangre venosa periférica), encuesta realizada a los padres ó acudiente (s) y de las historias clínicas de los mismos.

**10.7.2 Fuente Secundaria:** Fue el resultado de consultar libros y textos relacionados con el tema, lo mismo que de otras fuentes de documentación tales como revistas, artículos científicos, folletos y fuentes electrónicas

### **10.7.3 Técnicas de recolección de información**

Observación clínica y toma de muestras de sangre periférica, además, diligenciamiento de los formatos diseñados: Hallazgos externos y biomicroscópicos, Datos optométricos, evaluación motora ocular, entre otros. Nervios craneales afectados, malformaciones ortopédicas, alteraciones orofaciales.

#### **10.7.4 Instrumentos de Recolección de información**

Se diseñó un formato madre para recolección de información donde se anotaron los datos demográficos de la población en estudio así como los hallazgos encontrados en la evaluación y la historia clínica relacionados con las variables investigadas. Los formatos diseñados fueron: Hallazgos externos y biomicroscópicos, optometría, evaluación motora ocular, Nervios craneales afectados, malformaciones ortopédicas, alteraciones orofaciales.

Además se tomó muestra de sangre venosa (3 cc. en jeringa heparinizada) en los pacientes, en el departamento de enfermería de la Clínica Oftalmológica de Cartagena y posteriormente era enviada al Instituto de Genética Humana de la Universidad javeriana para estudio genético.

#### **10.7.5 Plan de trabajo**

Los pacientes fueron captados a través de la consulta de oftalmología pediátrica en los dos centros mencionados. Posteriormente se asignaba una cita adicional a la semana siguiente para realización de encuestas y exámenes complementarios, además de toma de muestra de sangre periférica. Mensualmente se realizaba la consulta clínico – genética por 2 días, al grupo de niños que iban ingresando a la población de estudio. A través de la red de servicios médicos de las distintas EPS (contributiva o subsidiada), se realizaron las evaluaciones por las demás especialidades.

## 11. RESULTADOS

La participación porcentual en la muestra estudiada según el sexo determinó que el 56% (14 casos) corresponde al sexo femenino y el 44% (11 casos) al sexo masculino. (Tabla 1)

Tabla 1.

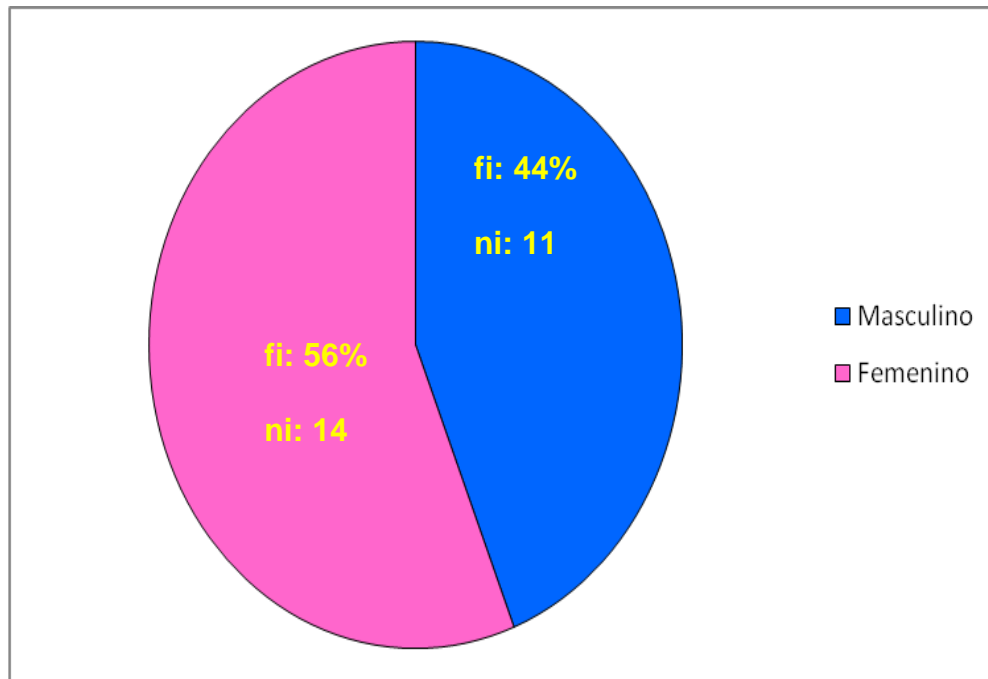
### Participación porcentual según sexo

Sexo	ni	Fi
Masculino	11	44%
Femenino	14	56%
Total	25	100%

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Grafica 1.

### Participación porcentual según sexo



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Para medir la agudeza visual se dividió la muestra en dos categorías:

Preverbales: incluye niños en edad de 2 a 30 meses

Verbales: comprende niños de 31 meses a 15 años de edad

La Tabla 2. Nos muestra que la participación fue mayor en los verbales con un 60% y menor en los preverbales con un 40 %.

Tabla 2.

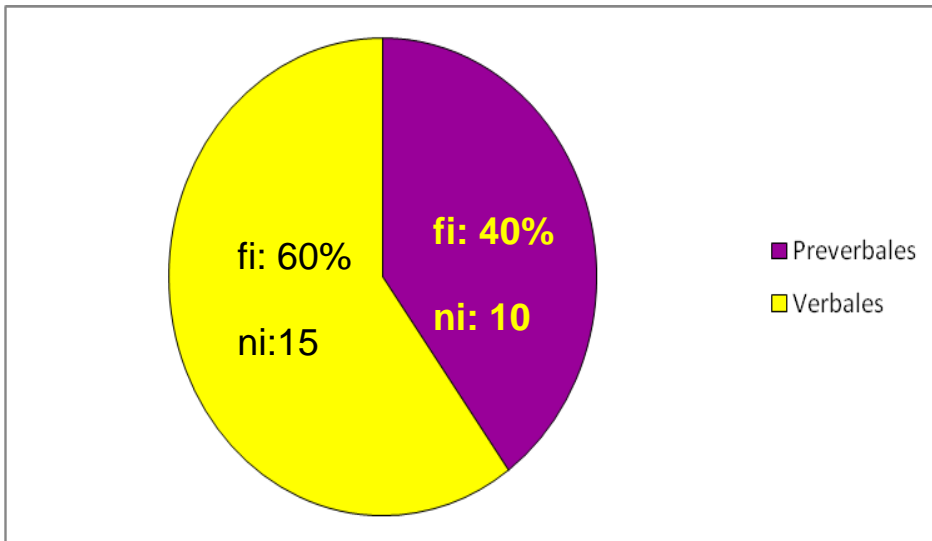
Distribución porcentual según categorías

Edad	ni	fi
Preverbales	10	40%
Verbales	15	60%
Total	25	100%

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Gráfica 2.

Distribución porcentual según categorías



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

En el examen externo oftalmológico, (Tabla 3), el hallazgo mas frecuente fue el epicanto encontrándose en 20 pacientes (80%), de los cuales 11 presentaron epicanto palpebral ( 44%) y 9 epicanto inverso (36%). Otros hallazgos de menor frecuencia incluyen el lagoftalmos en 6 casos (24%) y la estenosis de los puntos lagrimales en 2 casos (8%).

Tabla 3.  
Hallazgos externos oftalmológicos en pacientes con SMB

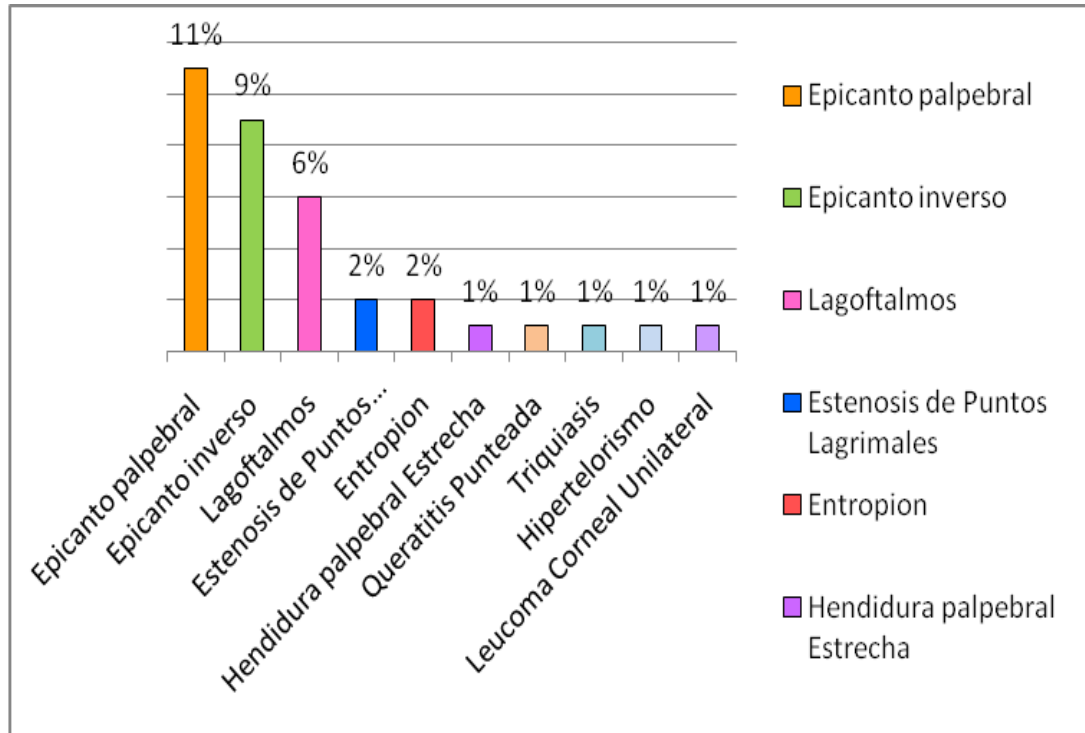
	<b>Número (%) de Pacientes</b>
Epicanto palpebral	11 (44%)
Epicanto inverso	9 (36%)
Lagoftalmos	6 (24%)
Estenosis de Puntos Lagrimales	2 (8%)
Entropion	2 (8%)
Hendidura palpebral Estrecha	1 (4%)
Queratitis Punteada	1 (4%)
Triquiasis	1 (4%)
Hipertelorismo	1 (4%)
Leucoma Corneal Unilateral	1 (4%)

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas



Gráfica 3.

Hallazgos externos oftalmológicos en pacientes con SMB



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Los resultados de la agudeza visual en los pacientes preverbales muestran que el parámetro CSM (centra, sostiene y mantiene), fue adecuado en 9 de los 10 casos y 1 caso presentó movimientos oculares incoordinados, según lo muestra la tabla 4.

Tabla 4.

Agudeza visual de lejos sin y con corrección óptica en pacientes preverbales

Paciente/Sexo	Edad (m)	años	AVL SC		Refracción Ciclopléjica		AVL CC	
4.M	9	0	CSM	CSM	+1.50	+1.50	CSM	CSM
5.F	24	2	CSM	CSM	+0.75	+0.75	CSM	CSM
6.F	9	0	CSM	CSM	+1.25	+1.00	CSM	CSM
7.F	3	0	CSM	CSM	+1.00	+1.00	CSM	CSM
8.F	6	0	CSM	CSM	+1.25	+0.75	CSM	CSM
14.M	3	0	CSM	CSM	+3.00-1.75x90°	+4.00-1.00x90°	CSM	CSM
20.F	24	2	CSM	CSM	+0.75	+0.75	CSM	CSM
23.M	2	0	M.O.I.		+1.25	+1.25	M.O.I.	
24.F	6	0	CSM	CSM	+1.00	+1.00	CSM	CSM
25.M	4	0	CSM	CSM	+1.00	+1.00	CSM	CSM

(m): meses; AVL SC: Agudeza visual de lejos sin corrección; AVL CC: Agudeza visual de lejos con corrección; CSM: centra, sostiene, mantiene; M.O.I.: movimientos oculares incoordinados

La agudeza visual corregida estuvo en el rango de 20/25 a 20/20 en todos los pacientes verbales, excepto uno, que no colaboró para el examen. (Tabla 5.)

En un caso se observó anisometropía.

Tabla 5.

Agudeza visual de lejos sin y con corrección óptica en pacientes verbales

Paciente/Sexo	Edad (m)	años	AVL SC	Refracción Ciclopléjica	AVL CC
1.F	72	6	20/20 20/25	+0.50 +0.50	20/20 20/25
2.M	144	12	20/30 20/25	+3.00-1.75x0° +2.00-1.50x0°	20/25 20/25
3.F	72	6	20/30 20/30	+0.50 +0.50	20/20 20/20
9.F	36	3	20/30 20/30	+1.00-0.50x0° +1.25-0.50x0°	20/20 20/20
10.M	48	4	20/20 20/20	+0.50 +0.50	20/20 20/20
11.F	72	6	20/25 20/25	+0.50 +0.50	20/20 20/20
12.F	36	3	20/30 20/30	+3.50 +5.00	20/20 20/20
13.M	96	8	NC	+1.00 +1.25	NC
15.M	120	10	20/30 20/30	+1.50 +1.50	20/25 20/25
16.M	48	4	20/20 20/20	+0.50 +0.50	20/20 20/20
17.M	36	3	20/25 20/25	+1.00-0.50x0° +1.00-0.50x0°	20/20 20/20
18.F	48	4	20/20 20/20	+0.50 +0.50	20/20 20/20
19.F	36	3	20/20 20/25	+1.00 +1.00	20/20 20/20
21.F	60	5	20/40 20/40	N-2.00x0° N-1.50x0°	20/25 20/25
22.M	60	5	20/30 20/40	+1.00 +1.00	20/25 20/25

(m): meses; AVL SC: Agudeza visual de lejos sin corrección; AVL CC: Agudeza visual de lejos con corrección; NC: No colabora

De acuerdo a la posición de los ojos en la mirada primaria, se determina que el 44% de los pacientes analizados, no presentan ningún tipo de desviación ocular; significa que el 66% de los casos presenta algún tipo de desviación. Dentro de ellas la más frecuente fue la endotropia en un 32% de los pacientes (8 casos), uno

de ellos, de gran ángulo; seguido por la exotropía en 4 casos (16%). La hipertropía se encontró con predominio unilateral, en 2 casos (8%). (Tabla 6). En ningún paciente encontramos patrón en A ó en V.

Tabla 6.

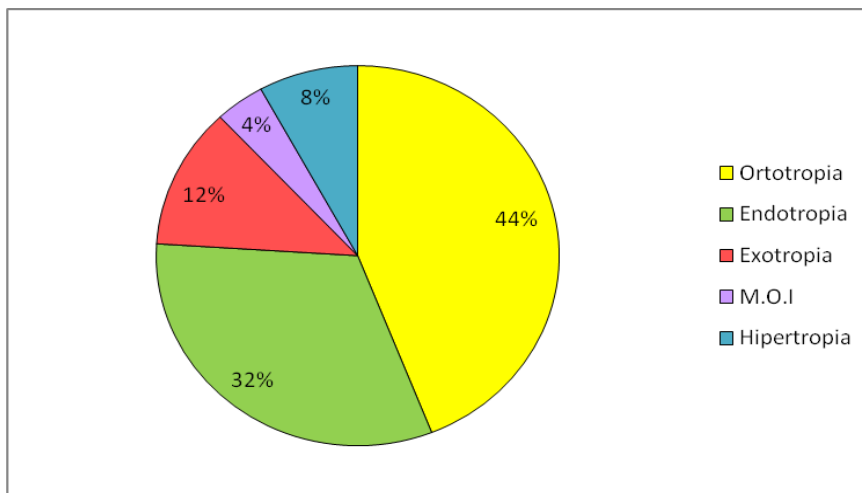
Posición de los ojos en mirada primaria

Posición de los ojos	ni	fi
Ortotropía	11	44%
Endotropía	8	32%
Exotropía	3	12%
Hipertropía	2	8%
Movimientos incoordinados	1	4%
TOTAL	25	100%

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Grafica 4

Posición de los ojos en mirada primaria



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Se evaluaron 50 ojos de 25 pacientes, en los cuales se observó hipermetropía fisiológica en 34 ojos (68%). El error refractivo mas frecuente fue el astigmatismo hipermetrópico compuesto con la regla en 6 ojos, seguido de hipermetropía en 6 ojos. Menos frecuente el astigmatismo miópico simple con la regla en 2 ojos, seguido por el astigmatismo hipermetrópico compuesto contra la regla en dos casos igualmente. Ver tabla 7.

Tabla 7.

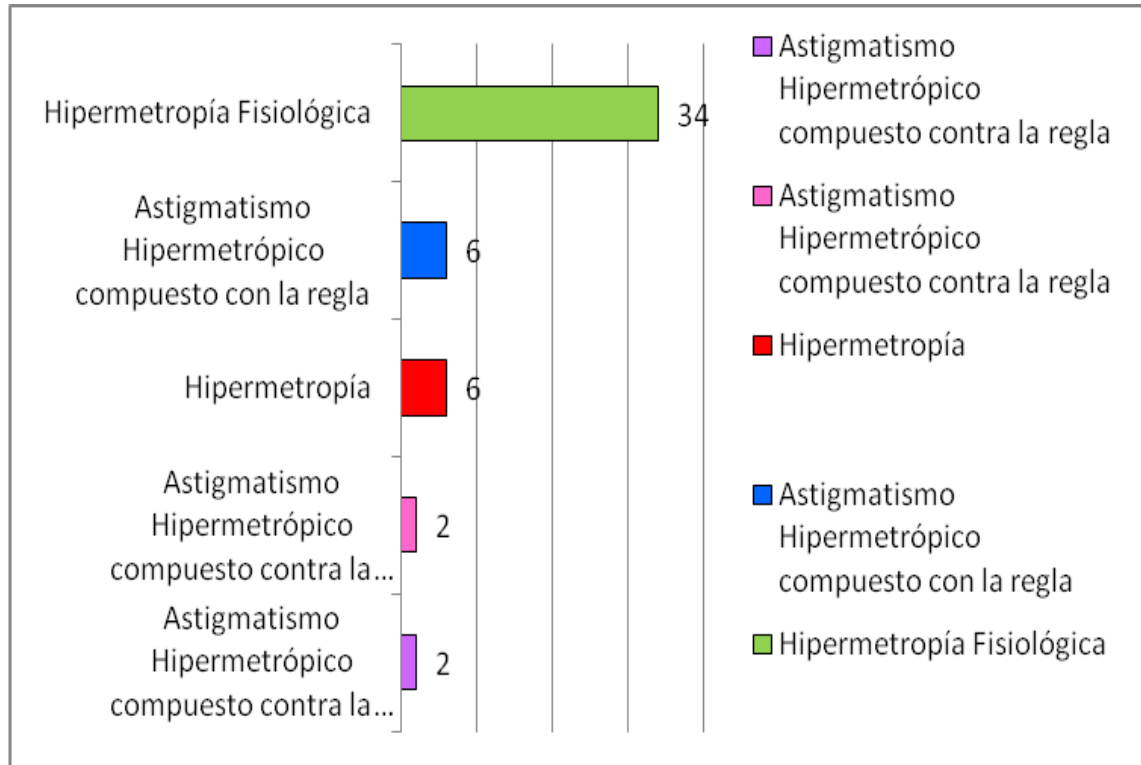
Resultado refractivo en pacientes con SMB

Resultado Refractivo	ni	fi
Hipermetropía Fisiológica	34	68%
Astigmatismo Hipermetrópico compuesto con la regla	6	12%
Hipermetropía	6	12%
Astigmatismo Miópico simple con la regla	2	4%
Astigmatismo Hipermetrópico compuesto contra la regla	2	4%
TOTAL	100	100%

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínicas

Grafica 5.

Resultado refractivo en pacientes con SMB



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

Con respecto a los nervios craneanos involucrados, el VII nervio se encontró afectado en forma bilateral en 19 casos (76%) y unilateral en 6 casos (24%). El compromiso de los nervios IX y X se presentó en igual proporción en 8 casos (32%) cada uno, seguido por el nervio craneal XII en 5 pacientes (20%). (Tabla 8).

Tabla. 8.

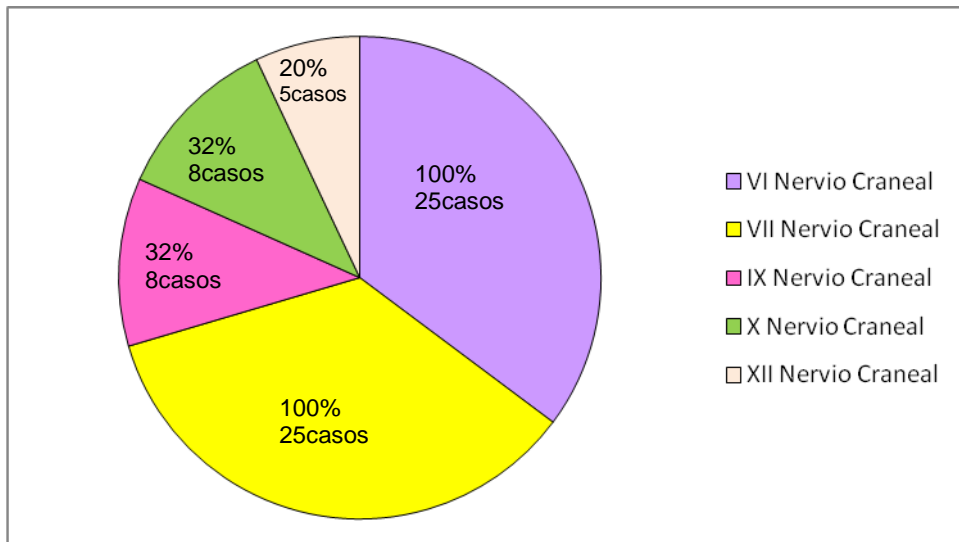
Nervios craneales afectados

Nervio afectado	Número (%) de Pacientes
VI Nervio Craneal	25 (100%)
VII Nervio Craneal	25 (100%)
Unilateral	6 (24%)
Bilateral	19 (76%)
IX Nervio Craneal	8 (32%)
X Nervio Craneal	8 (32%)
XII Nervio Craneal	5 (20%)

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

Grafica. 6

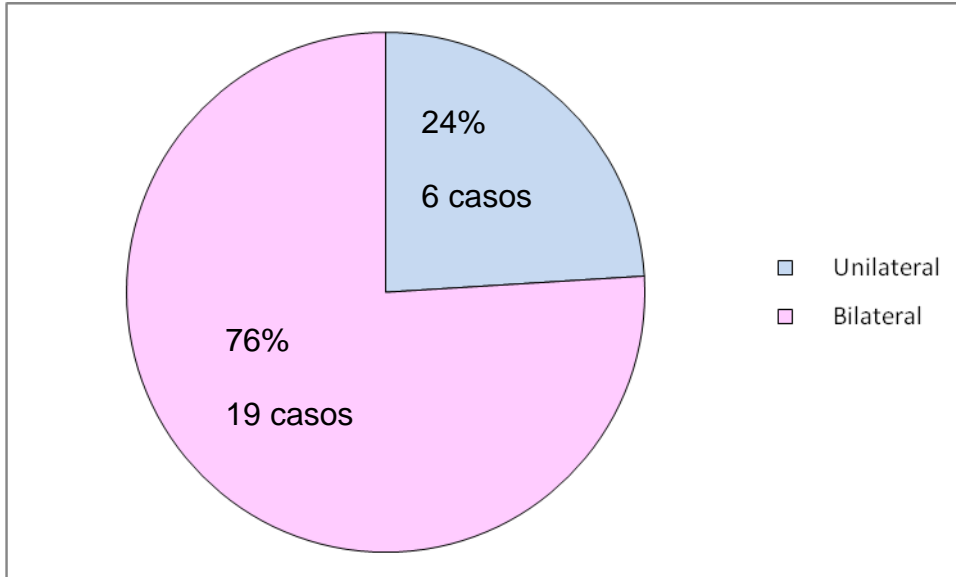
Nervios craneales afectados



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

Grafica. 7

Séptimo nervio craneal



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

El hallazgo mas frecuente entre las malformaciones asociadas fue el pie equino varo en 10 casos (40%), bilateral en 9 casos (36%) y unilateral en 1 caso (4%). El paladar hendido en 3 casos (25%). Con menor frecuencia se encontraron las sindactilias, el cúbito valgo bilateral y el geno valgo en 3 pacientes (12%) cada uno. (Tabla 9.)



Tabla 9.

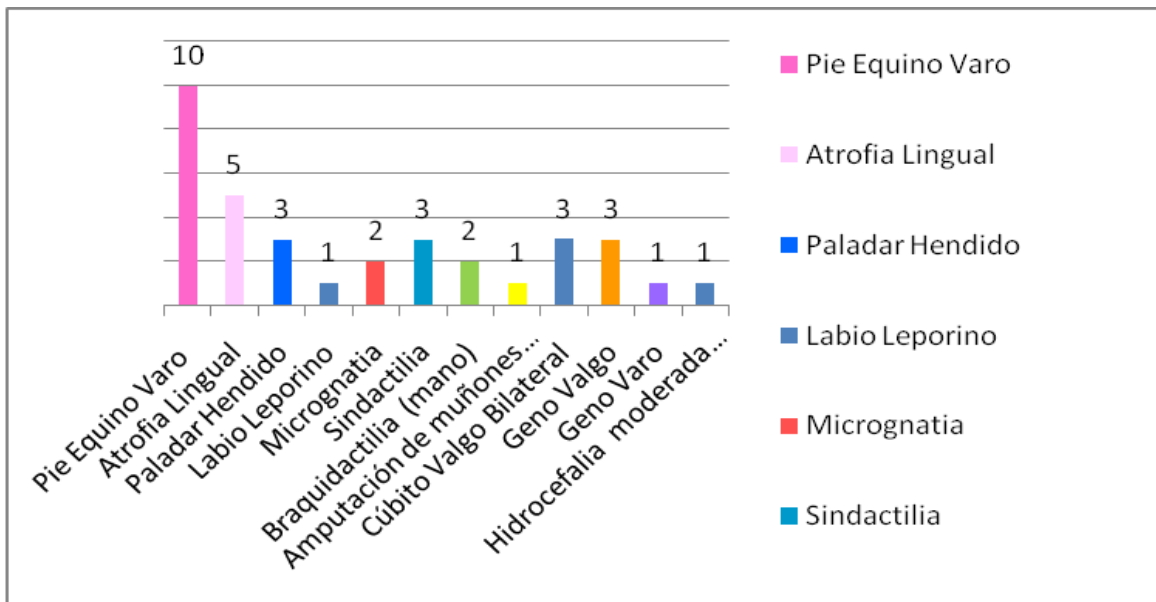
Malformaciones asociadas

Hallazgos	Número (%) de Pacientes
Pie Equino Varo Unilateral: 1 (4%) Bilateral: 9 (36%)	10 (40%)
Atrofia Lingual	5 (20%)
Paladar Hendido	3 (12%)
Labio Leporino	1 (4%)
Micrognatia	2 (8%)
Sindactilia Mano: 2 (8%) Pie: 1 (4%)	3 (12%)
Braquidactilia (mano)	2 (8%)
Amputación de muñones dedos mano	1 (4%)
Cúbito Valgo Bilateral	3 (12%)
Geno Valgo	3 (12%)
Geno Varo	1 (4%)
Hidrocefalia moderada supratentorial	1 (4%)
Ausencia de pectoral mayor unilateral	1 (4%)

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

Grafica. 8.

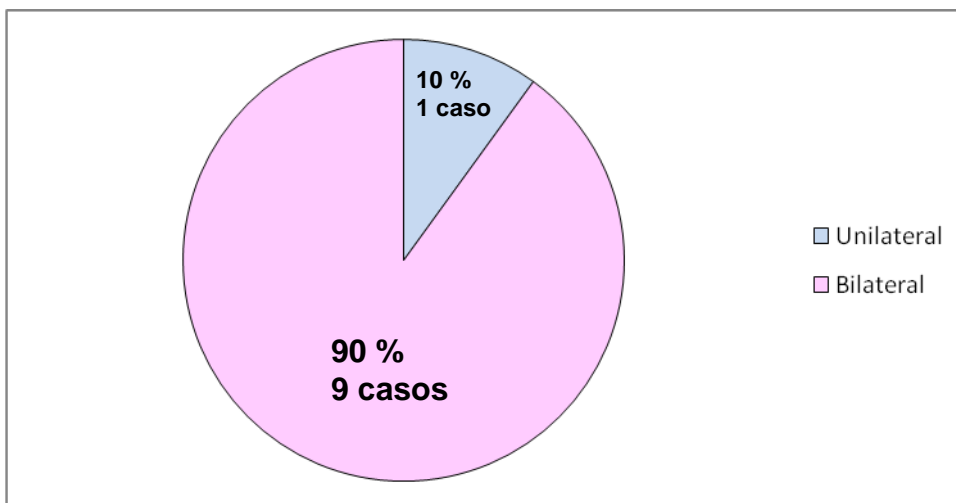
Malformaciones asociadas



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

Grafica No. 9

**PIE EQUINO VARO**



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

En 12 casos (48%), fue utilizado el misoprostol como agente abortivo (fallido) en períodos tempranos de la gestación. (Tabla 10).

Tabla 10

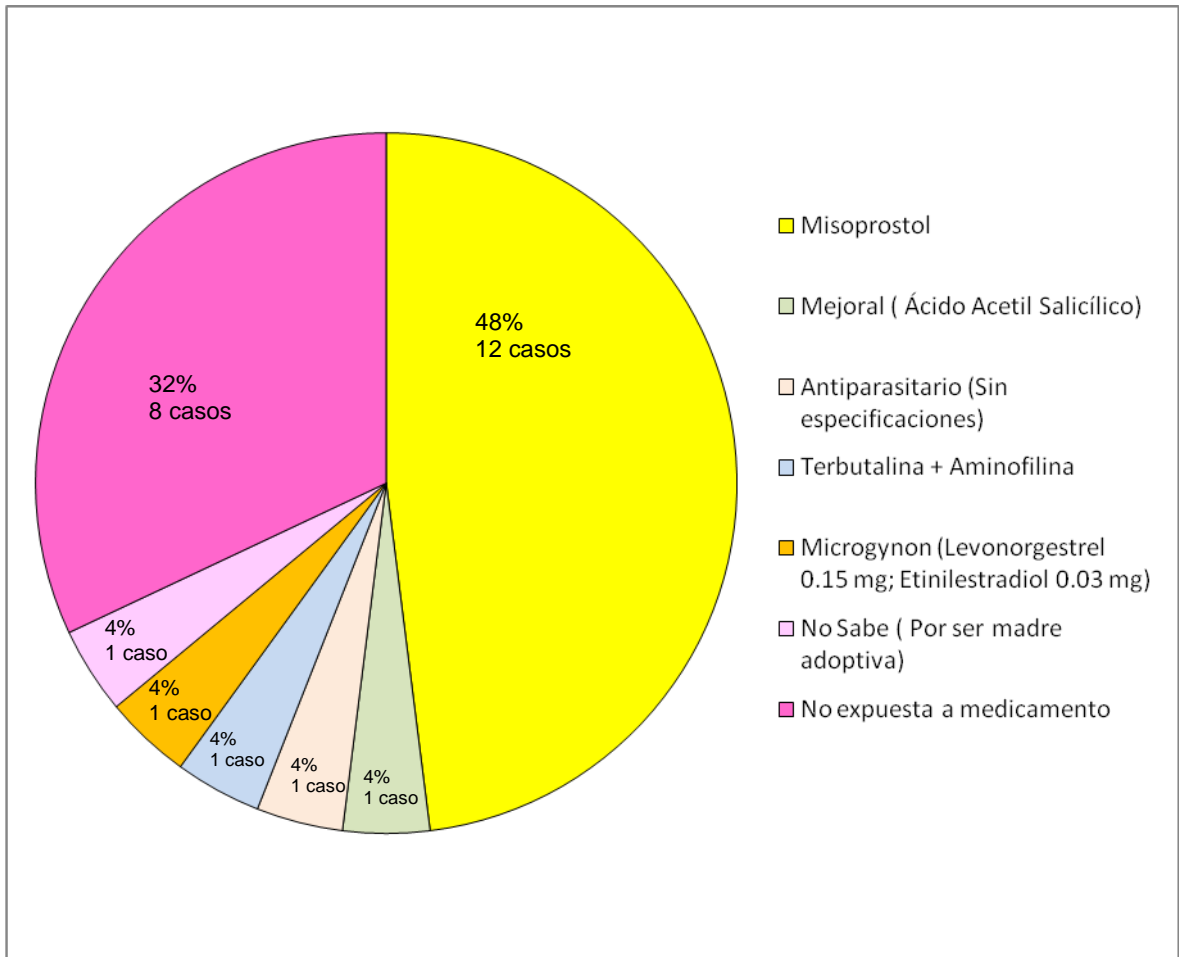
Madres expuestas a misoprostol u otro medicamento durante el embarazo

<b>Medicamento</b>	<b>Número de madres expuestas ni</b>	<b>fi</b>
Misoprostol	12	48%
Ácido Acetil Salicílico	1	4%
Antiparasitario	1	4%
Terbutalina + Aminofilina	1	4%
Levonorgestrel 0.15 mg; Etinilestradiol 0.03 mg	1	4%
No Sabe ( Por ser madre adoptiva)	1	4%
No expuesta a medicamento	8	32%
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

Fig. 10

Madres expuestas a misoprostol u otro medicamento durante el embarazo



Fuente: Evaluación de pacientes en consulta y de historias clínica

## 12. DISCUSIÓN

La frecuencia del síndrome de Möbius es muy importante en la Clínica Oftalmológica de Cartagena y en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja; en solo 2 años se encontraron 25 pacientes. En Brasil, en un estudio realizado por Anne L. Pastuszak y cols.<sup>34</sup> Fueron reportados 96 casos en 7 hospitales en un periodo de 6 años aproximadamente desde enero de 1990 a mayo de 1996. Llama la atención la alta frecuencia de casos de Síndrome de Möbius debido a la ingesta de misoprostol en nuestro medio, lo que también se observó en el estudio realizado por la Dra. Carolina Isaza y cols. en el Hospital Universitario del valle, en Cali entre el 2001 y el 2003.<sup>33</sup>

En el 48% de los casos observados en Cartagena, se documentó el uso del misoprostol. En el estudio mencionado, realizado en Brasil, por la Dra. Anne L. Pastuszak y cols. fue reportado en un 49% de los casos (47 madres de pacientes con Síndrome de Möbius), el uso de misoprostol en el primer trimestre de embarazo.

Vale la pena resaltar que en nuestra serie, se pudo documentar en un caso la ingesta de antiparasitario al igual que en la serie del Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona, España, se documentó un caso cuya madre estuvo expuesta a mebendazol durante su embarazo. Por lo tanto, este grupo de medicamento podría ser otro elemento que genera la aparición del síndrome.

Con respecto a las características clínicas del síndrome, encontramos un muy variado espectro que va desde la parálisis de los nervios VI y VII hasta malformaciones asociadas a distintos niveles.

Cuando comparamos los pacientes en quienes se documentó la ingesta del misoprostol con aquellos en los que no hubo o no se pudo documentar, no encontramos diferencias significativas en la expresión de estas malformaciones; lo cual quiere decir que las manifestaciones generadas por el misoprostol no son fenotípicamente diferentes a las generadas por otras causas.

En nuestra serie, el resultado del examen Oftalmológico mostró que la desviación ocular más frecuentemente encontrada en la posición primaria de la mirada fue la endotropia, presente en 8 casos (32%), uno de ellos, de gran ángulo; lo cual confirma los resultados encontrados en estudios previos.<sup>26,27,28,29</sup>

Pocos casos de exotropia han sido reportados en el Síndrome de Möbius.<sup>27,</sup>

En nuestra serie, 4 casos (16%) de 25 presentaron exotropia.

En un estudio realizado por Amaya y cols,<sup>27</sup> sólo 2 de 18 pacientes tuvieron exotropia; en otro estudio, Monica Fialho<sup>30</sup> reportó 1 paciente de 16, con exotropia de gran ángulo. Así mismo Brackett y cols.<sup>31</sup> reportaron solo un paciente con exotropia de gran ángulo.

El hallazgo externo mas frecuentemente encontrado fue el epicanto en el 80% de los casos, de los cuales, el 44% (11 casos) fue epicanto palpebral y el 36% (9 casos) fue epicanto inverso. En un estudio realizado por Lorenzo, Miguelina;

Arruda, Paula; y cols. <sup>32</sup> Se evidenció el epicanto en el 89.3% de los casos (25 de 28 pacientes).

El fenómeno de Bell alterado en el Síndrome de Möbius, usualmente se presenta en forma bilateral.

En este estudio la presencia de un fenómeno de Bell adecuado, contribuyó a una baja incidencia de complicaciones corneales por exposición; sólo en 1 paciente se encontró una queratitis punteada superficial bilateral por un inadecuado fenómeno de Bell.

En esta serie se evaluaron 50 ojos de 25 pacientes. El 68% de los ojos (34 ojos) presentaron hipermetropía fisiológica y un 32% (16 ojos) presentaron algún tipo de error refractivo, de los cuales los mas frecuentes fueron en la misma proporción el astigmatismo hipermetropico compuesto con la regla y la hipermetropía en un 12 % cada grupo. (6 ojos en cada grupo). De igual manera el astigmatismo hipermetropico fue el error refractivo mas frecuente (40.6%) en el estudio realizado por la doctora Fialho.

En nuestro medio las malformaciones asociadas al síndrome de Möbius a nivel de cara fue el labio leporino y el paladar hendido. A nivel de extremidades el pie equino varo fue la malformación mas frecuentemente observada, en un 40% de los casos (10 pacientes), seguido por la sindactilia y la amputación de dedos. En un estudio realizado por Mucio Brandao en Brasil, <sup>35</sup> el pie equino varo se encontró mas frecuentemente en la serie de 28 casos en un 89%.

Solo en 1 caso observamos agenesia del pectoral mayor unilateral, el cual ha sido también reportado en varias series de casos. 1, 4, 6

La parálisis facial bilateral fue diagnosticada en el 76% (19) de los casos en concordancia con otros estudios. 1, 26

Con respecto a los estudios genéticos en ninguno de los casos encontramos historia familiar de Síndrome de Möbius o patología asociada. Tampoco encontramos consanguinidad ni trastornos citogenéticos informados en algunos casos en la literatura.

No encontramos alteraciones cromosómicas con excepción de diferentes tamaños de heterocromatina en variables cromosomas, por lo tanto, podemos decir que los cariotipos son normales.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los hallazgos encontrados en los pacientes con SMB expuestos a misoprostol con respecto a los no expuestos.



### 13. CONCLUSIONES

1. Al examen oftalmológico el hallazgo mas frecuente fue el epicanto. En Ningún caso se observó ambliopía. El defecto motor que se observó con mayor frecuencia fue la endotropia. El error refractivo mas frecuente fue el astigmatismo hipermetrópico y la hipermetropía en la misma proporción.
2. El VII nervio craneal se encontró afectado en forma bilateral en el 76% de los casos. Los nervios craneales IX y X se encontraron alterados después del VI y VII en la misma proporción en un 32% (8) de los casos.
3. Las malformaciones asociadas al síndrome de Möbius se presentan con mayor frecuencia a nivel de extremidades en un 60% de los casos. El pie equino varo fue la manifestación mas frecuente dentro de esta, encontrándose en un 40% en esta serie.
4. El misoprostol se asoció en un 48% de los casos al síndrome de Möbius en nuestra serie en la ciudad de Cartagena.
5. Es posible que la ingesta de otros fármacos, verbigracia, antiparasitarios, durante el embarazo genere el Síndrome de Möbius.

6. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los hallazgos encontrados en los pacientes con SMB expuestos a misoprostol con respecto a los no expuestos

## 14. RECOMENDACIONES

1. Dar a conocer el presente estudio a las autoridades de salud por ser el misoprostol un hallazgo encontrado asociado al Síndrome de Möbius.
2. Implementar charlas educativas para concientizar a las adolescentes sobre el riesgo y consecuencias de usar el misoprostol como método abortivo.
3. Realizar jornadas de capacitación médica a nivel de Instituciones Prestadoras de Salud para que los niños afectados sean remitidos oportunamente y manejados interdisciplinariamente como lo ameritan los pacientes afectados por el Síndrome de Mobius.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Kumar D.** Moebius Syndrome. *J. Med. Genet* 1990; 27: 122 -126
2. **Lipson AH,** Webster WS, Brown-Woodman PD, Osborn RA. Moebius syndrome: Animal model-human correlations and evidence for a brainstem vascular etiology. *Teratology* 1989; 4: 339 -50
3. **Kremer H,** Kuyt LP, Van den Helm B, et al. Localization of a gene for Möbius Syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1367 - 1371
4. **Lammens M.,** Moerman P; Fryns J.P., et al : Neurophologic Moebius Syndrome. *Clin Genet* 54: 136 -141 1998
5. **Martí- Herrero M.,** Cabrera-Lopez J.C., Toledo L: Síndrome de Moebius. Tres formas diferentes de presentación, *Neurol* 27: 975-978, 1998
6. **Collins D.L.,** Schimkie R.N. ; Moebius Syndrome in a child a defect in her father. *Clin Genet* 22: 312-331, 1982
7. **Evans PR.** Nuclear agenesis. Moebius syndrome: The congenital facial diplegia syndrome. *Arch. Dis Childh.* 1955; 30: 237-243
8. **Villafranca Jorge A.** et al. Síndrome de Moebius. *Rev. Chilena de Cirugía.* Vol. 55 No.1 Febrero 2003; págs 75-80
9. **Cecilia Fernández-Ponce** et al. Síndrome de Moebius: Genopatía Vs. Efecto teratogénico. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col).* 2006; 22 (2): 182-187
10. **Gorlin RJ,** Cohen M, Levin S. Syndromes of the Head and Neck. *Oxford University P, New York.* 1990; 668-670
11. **Costa SH, Vessey MP.** Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341: 1258-1261
12. **Coelho HL,** Teixeira AC, Santos Ap, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C, Tognoni G. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet.* 1993; 341:1261-1263
13. **Schuler L,** Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, Silva-Da Costa F, Giugliani R, Couto AM, Brandao SB; Koren G. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 147-151.
14. **Legum C,** Godel V, Nemet P (1981) Heterogeneity and pleiotropismo in the Moebius Syndrome. *Clin Genet* 20: 254-259
15. **Wishnick M,** Nelson L, Reich E, Hubbard L (1981) Moebius Syndrome with dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 33: 96
16. **Lavinia Schüler,** Anne L. Pastuszak, Carlos E. Speck-Martins, Katia Edni, Coelho, Syntia M. Cordello, y cols. Use of Misoprostol during Pregnancy and Möbius 's Syndrome in infants. *N. Engl. J. Med.* Vol. 338: 1881-1885, June 25, 1998; Number 26
17. **Ziter, FA;** Wiser, WC; Robinson A. Three-generation pedigree of a Moebius Syndrome variant with chromosome translocation. *Arch Neurol* 1977; 34:437-42
18. **López, E.;** Pérez, J.; Marín, C; Camino, R.; Ibarra, I., Velasco, M. Síndrome de Möbius y episodio aparentemente letal. *Anales de Pediatría* 2005; 62 ( 4) : 373
19. **Igarashi, M.;** Rose, DF.; Storgion, SA. Moebius syndrome and central respiratory dysfunction. *Pediatr Neurol* 1997;16(3) :237-40
20. **Van der Zwagg, B.;** Verzijl, H.; Beltrán, D. et al. Mutation analysis in the candidate Möbius Syndrome genes PGT and GATA2 on chromosome 3 and EGR2 on chromosome 10. *J Med Genet* 2002; 39:e30-e30
21. **Nishikawa, M.;** Ichiyama,T.; Furukawa,S. Möbius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 1997; 51:122-3

22. **Finer L, Henshaw S.** Abortion Incidence and Services in the United States in 2000. Perspectives on Sexual and Reproductive Health. 2003; 35(1): 6-15.
23. **Ronald m. Zurker, MD FRCS, FACS.,** Professor of surgery division of plastic surgery the hospital for sick children university of Toronto
24. **Shashikiran, ND.;** Subba; VV.; Patil.R. "Moebius Syndrome": a case report. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2004; 22(3):96-9
25. **Meyerson, MD et al.** Resiliency and success in adults with Syndrome de Moebius Cleft Palate Craniofac j 2001;38 ( 3) , 231-5
26. **Henderson HL.** The congenital facial diplegia syndrome. Brain. 1939, 62; 381-403
27. **Amaya Lg, Walker j. Taylor D.**Möbius syndrome: a study and report of 18 cases. Binocular vision Quarterly.1990;5: 119- 132
28. **Rodriguez-Ales CA, Caldeira.** Möbius syndrome: a case report with multiple congenital anomalies. Jour Pediar Ophthalmol strabismus. 1975; 12: 103-106
29. **Waterhouse wj; Enzenauer.** Successfull strabismus surgery in a child with Möbius syndrome. Annal ophthalmol 1993; 25
30. **M.C. Fialho,** José Belmiro De Castro,Ocular an clinical manifestations of Möbiu´s Syndrome.Jour of pediatric ophthalmology ans strabismus. May/jun 2001;38:3, 156-162
31. **Brackett LE, Demers :** Möbius syndrome in association with hypogonadotropic, hipogonadism. J. Endocrinol Investig. 1991:14: 599 -607.
32. **Lorenzo, Miguelina; Arruda, Paula;**Secuencia de Möbius: Hallazgos genético – cónicos. Rev. Bras. Oftalmol; 62(12):860-870, Dec 2003. tab
33. **Carolina Isaza,** León Alberto Manrique, Reporte de 11 casos de Síndrome de Möbius en los 2 últimos años en la consulta de dismorfología del HUV (Cali). Salud Uninorte. Barranquilla. (Col). 18: 67-102,2004.
34. **Anne L. Pastusak, M. Sc, Lavinia Schüler,** Use of Misoprostol during pregnancy and Möbius Syndrome in infants. The New England Journal of Medicine. Vol. 338: 1881-1885, Jun 25 1998.
35. **Mucio Brandao.** RBO Revista Brasileira de Ortopedia e Traumatología. Síndrome de Moebius\* Julho 2004
36. **Pérez Aytés, et al.** Síndrome de Möbius en el Hospital la Fé, Valencia España. Noticias de Medicina y Salud. Junio de 2005
37. **Mobius PJ.** Uber angeboren doppelseitige abducens-facialis-lahmung. *Munchen Medizinische Wochenschrift.* 1888;35:91-4.
38. **Mobius PJ.** Uber infantilen kernschwund. *Munchen Medizinische Wochenschrift.* 1892;39:17-21, 41-3, 55-8.
39. **Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW.**Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology.* Aug 12 2003;61(3):327-33.
40. **Cheryl Ann Palmer, MD,** Professor, Departments of Pathology and Neurology, University of Alabama at Birmingham School of Medicine; Consulting Staff, Departments of Pathology and Neurology, University of Alabama at Birmingham Hospital; Consulting Staff, Departments of Pathology and Neurology, Veteran Affairs Medical Center; Consulting Staff, Department of Pathology, Children's Hospital of Alabama Contributor Information and Disclosures Updated: Mar 17, 2009
41. **Strömland K, Sjögreen L, Miller M, Gillberg C, Wentz E, Johansson M, et al.** Mobius sequence--a Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(1):35-45.
42. **Gillberg C, Steffenburg S.** Autistic behaviour in Moebius syndrome. *Acta Paediatr Scand.* Mar 1989;78(2):314-6.43.
43. **Kanemoto N, Kanemoto K, Kamoda T, Hasegawa M, Arinami T.** A case of Moebius syndrome presenting with congenital bilateral vocal cord paralysis. *Eur J Pediatr.* Aug 2007;166(8):831-3.

44. **Sugarman GI**, Stark HH. Mobius syndrome with Poland's anomaly. *J Med Genet.* 1973;
45. **Baraitser M.** Genetics of Möbius syndrome. *JMedGenet.* Dec 1977;14(6):41-5-7.
46. **Puvabanditsin S**, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol.* Apr 2005;32(4):285-7.
47. **Cattaneo L**, Chierici E, Bianchi B, Sesenna E, Pavesi G. The localization of facial motor impairment in sporadic Möbius syndrome. *Neurology.* Jun 27 2006;66(12):1907-12.
48. **Jaradeh S**, D'Cruz O, Howard JF Jr, Haberkamp TJ, Konkol RJ. Mobius syndrome: electrophysiologic studies in seven cases. *Muscle Nerve.* Sep 1996;19(9):1148-53.

## **ANEXOS**

# CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL SINDROME DE MÖBIUS

## EN UNA SERIE DE 25 CASOS EN CARTAGENA



Fig. 1. Paciente con parálisis facial unilateral (izquierda)



Fig. 2. Paciente con lagofthalmos.

En nuestra serie, el lagofthalmos se presentó en 6 casos (24%).



**EPICANTO: 80% DE LOS CASOS**  
**ENDOTROPIA: 32% DE LOS CASOS**



Fig.3. Nótese el epicanto inverso

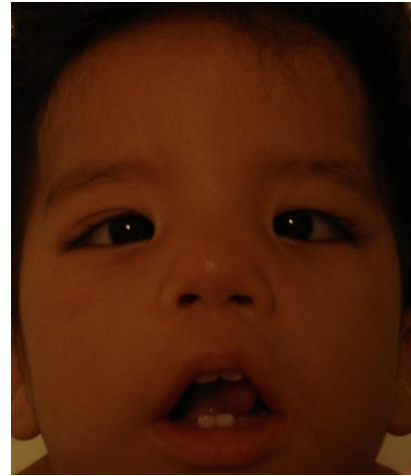


Fig. 4. Nótese el epicanto palpebral



Fig. 5. Paciente con endotropia

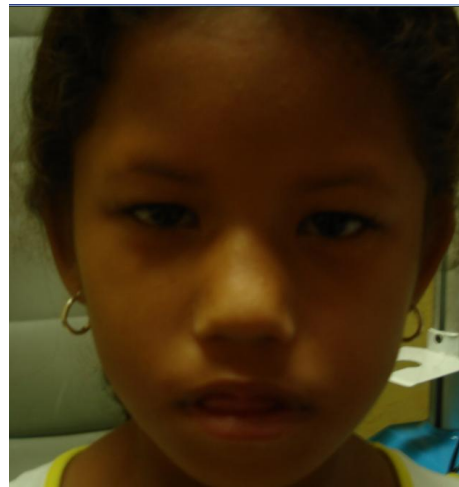


Fig. 6. Paciente con epicanto e hipertelorismo

**MALFORMACIONES EN EXTREMIDADES: 60% DE LOS CASOS**  
**PIE EQUINO VARO: HALLAZGO MÁS FRECUENTE, 40% DE LOS CASOS**



Fig. 7. Pie equino varo bilateral corregido



Fig. 8. Pie equino varo bilateral

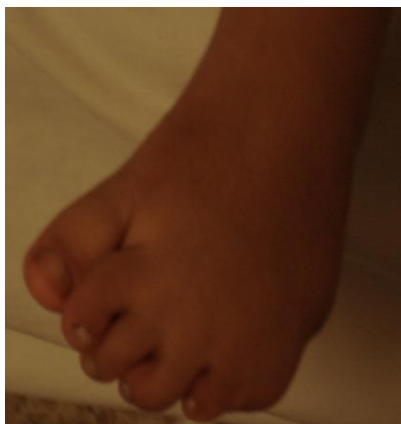


Fig. 9. Pie equino varo izquierdo



Fig. 10. Nótese la amputación de dedos



Fig. 11. Sindactilia corregida quirúrgicamente



Fig. 12. Paciente con dedos cortos en pies



Fig. 13. Paciente con acortamiento de falanges dedos de ambos pies

## MALFORMACIONES EN CARA: 25% DE LOS CASOS

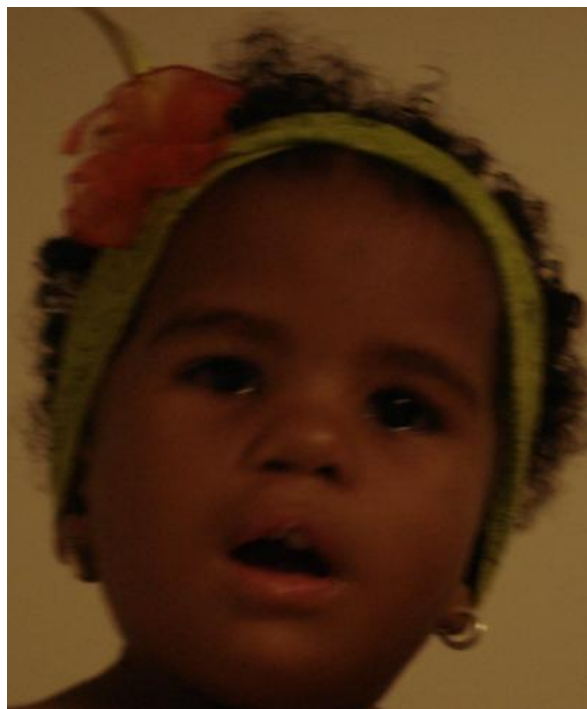


Fig. 14. Paciente con labio leporino corregido quirúrgicamente



15. Paciente con atrofia lingual



Fig. 16. Nótese la micrognatia en este paciente

Fig.

**OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS**  
**ANOMALÍA DE POLAND**

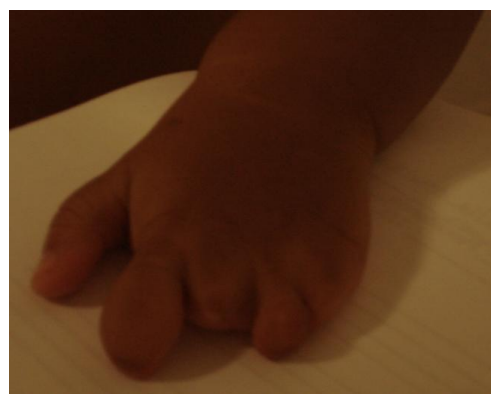
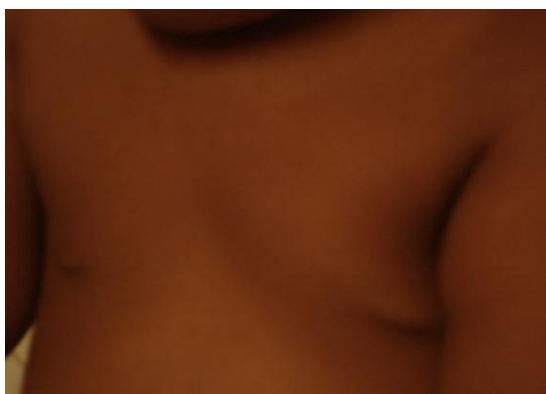
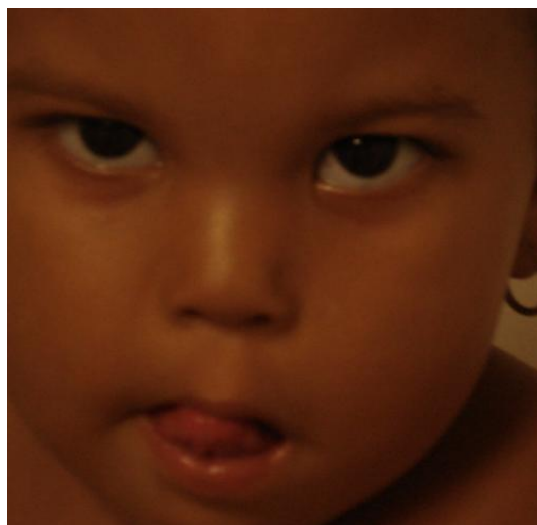


Fig. 17. Paciente con agenesia del musculo pectoral mayor izquierdo y amputación de los dedos de la mano ipsilateral

## HISTORIA CLÍNICA PACIENTES MÖBIUS

### 1. DATOS GENERALES

Caso N°:

Fecha de ingreso al estudio:

Fecha de consulta a la institución:

Institución a la que asiste:

N° historia clínica:

Tipo de revisión:

Presencial: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

### 2. IDENTIFICACION

Nombres y apellidos:

Edad: meses: \_\_\_\_\_ Años: \_\_\_\_\_

Sexo:

Raza:

Natural/residente/procedente:

Verbal: \_\_\_\_\_ Preverbal: \_\_\_\_\_

Escolaridad:

### 3. ANTECEDENTES MATERNOS

G:            P:            A:            C:

Edad al momento del nacimiento:

Exposición a medicamentos:

Tipo de parto:

### 4. ANTECEDENTES PERSONALES

Producto del embarazo:

Controlado: \_\_\_\_\_ No controlado: \_\_\_\_\_

Tiempo de gestación al nacimiento:

Complicaciones del parto:

Hospitalizaciones:

### 5. ANTECEDENTES FAMILIARES

Antecedentes de anomalías genéticas:

Consanguinidad de los padres:

## EXAMEN FISICOGENERAL, OFTALMOLOGICO Y OPTOMETRICO

### 1. EXAMEN GENERAL\* (MARCAR CON UNA X EN EL HALLAZGO ENCONTRADO)

*Basado en la revisión de la literatura*

#### ❖ CCC

Buster Keaton Facie:

Puente nasal ancho:

Hipertelorismo:

Epicanto:

Epicanto inverso:

Hipoplasia medifacial:

Mal oclusión dental:

Prognatismo mandibular:

Micrognatia:

Labio leporino:

Paladar hendido:

Sialorrea:

Atrofia lingual:

Caries dental:

Apiñamiento dental:



## ❖ ORTOPÉDICAS

Braquidactilia:

Pie equino varo:

Cubitus valgus:

Genu valgus:

Sindactilia:

Sindactilia cutánea:

Pulgares digitalizados:

Limitación para arcos movimientos pulgares:

Hoyuelos en las rodillas:

Amputaciones:

Otras alteraciones:

Sin malformaciones:

## ❖ BIOMICROSCOPIA

Lagofthalmos:

Hendidura palpebral:

Lagrimeo:

Entropión:

Triquiasis:

Dacriostenosis:

Leucoma corneal:

Queratitis:

❖ OPTOMETRÍA

AVLSC: OD: OI: AVL CC: OD: OI:

Refracción ciclopléjica: OD: OI:

CoverTest:

Uncover:

❖ POSICIÓN DE LOS OJOS EN POSICIÓN PRIMARIA, PATRÓN V Y ROTACIONES BINOCULARES

Posición Primaria ( $\Delta$ ):

Patrón V:

Patrón A:

❖ NERVIOS CRANEALES COMPROMETIDOS

VI:

VII:

IX:

X:

XII:


OTRO (S):

**HALLAZGOS EXTERNOS Y BIOMICROSCÓPICOS EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE MÖBIUS**



Caso No.	Hallazgos	Exposición a Misoprostol SI / NO

**NERVIOS CRANEALES AFECTADOS EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE MÖBIUS**



Caso No.	Nervio afectado (UNI / Bilateral)	Exposición a Misoprostol SI / NO

Cartagena, enero de 2007

Doctora

**Shirley Bermejo**

Coordinadora Médica Clínica Oftalmológica de Cartagena

Cordial saludo.

La presente es con el fin de solicitarle a usted en calidad de coordinadora médica, permiso para acceder al archivo para utilizar información consignada en historias clínicas correspondientes a pacientes con diagnóstico de Síndrome de Möbius, la cual será utilizada en nuestro trabajo de grado: "Caracterización del Síndrome de Möbius En 25 Casos De La Clínica Oftalmológica de Cartagena y El Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja En El Periodo de Enero de 2007 a Abril de 2009". Así mismo solicitamos permiso para utilizar las instalaciones de la clínica con la finalidad de realizar examen físico general, oftalmológico, optométrico y genético, que sea requerido para complementar los datos para nuestra historia clínica.

Agradeciendo su atención y colaboración.

---

**María Isabel Barrios Trespalcios**

---

**Stella Patricia Ortega Buelvas**

Residentes I Oftalmología  
Universidad del Sinú

Formato de Carta de Aceptación de Ser Incluido en el Estudio

Cartagena, \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con la cédula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, en calidad de Representante del menor \_\_\_\_\_, identificado con Registro Civil número \_\_\_\_\_ doy constancia de haber sido informado sobre la finalidad del estudio Síndrome de Möbius: Caracterización Clínica e identificación de sus causas en la Clínica Oftalmológica de Cartagena y en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, en el período de enero de 2007 a Abril de 2009; por lo tanto otorgo libertad a los investigadores para usar la información consignada en la historia clínica del menor, la cual reposa en el archivo de los centros de atención anotados anteriormente.

Dicha información será usada única y exclusivamente con fines científicos y se respetará la confidencialidad de la misma.

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

C.C.

## CRONOGRAMA

Año 2007

Mes	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Actividad										
Selección del tema										
Formulación de anteproyecto										
Ajuste										
Diseño del proyecto										
Aprobación del proyecto										

## CRONOGRAMA

Año 2008

Mes	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Actividad										
Recolección de la información										
Tabulación de la información										
Análisis de la información										
Redacción de informe final										
Presentación de informe final										
Evaluación de Pares										
Sustentación										
Presentación del artículo										



## CRONOGRAMA

Año 2009

Mes	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Actividad										
Recolección de la información										
Tabulación de la información										
Análisis de la información										
Redacción de informe final										
Presentación de informe final										
Evaluación de Pares										
Sustentación										
Presentación del artículo										

PRESUPUESTO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE MÖBIUS  
 REPORTE DE 25 CASOS EN CARTAGENA**

<b>Concepto</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Tiempo en meses</b>	<b>Valor Unitario</b>	<b>Total</b>
<b>Recurso Humano</b>				
Investigadores: un cuarto de tiempo	2	60	\$725.000	\$43.500.000
Asesor Metodológico	1	30	\$300.000	\$9.000.000
Asesor Científico	2	60	\$500.000	\$30.000.000
Asesor Estadístico	1	24	\$300.000	\$9.000.000
Secretaria	1	24	\$215.000	\$5.160.000
Digitador	1	12	\$215.000	\$2.580.000
<b>Recurso Físico</b>				
Computador	1		\$4.000.000	\$4.000.000
Insumos oficina Fotocopias, Resmas de papel				\$ 600.000
Jeringas, heparina	30, 3 frascos		\$80.000	\$80.000
Estudios genéticos	25		\$150.000	\$3.750.000
Subtotal				\$107.670.000
Imprevistos				\$10.767.000
<b>Total</b>				<b>\$118.437.000</b>

