



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN
RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE MOEBIUS Y SU RELACIÓN CON
INGESTA DE DROGAS ABORTIVAS

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. LUISA EUGENIA FRANCO VARAS

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. EDNA VÁZQUEZ SOLANO



MÉXICO D.F, FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DRA. EDNA VÁZQUEZ SOLANO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatorias

Dicen que el agradecimiento que queda en el pensamiento es como la fe sin obra...

Este trabajo de tesis y todo el esfuerzo está dedicado a mi familia...

Mi agradecimiento eterno, al igual que mi amor para mi esposo Christian, pilar fundamental en mi vida...

A mis Padres, porque sin ellos sería imposible haber llegado hasta aquí...

Dr. Enrique Valenzuela, Dra. Cecilia Massache, Dra. Aminda Figueroa, Dra. Verónica Campos, Dra. Erika Blasco, Dra. Edna Vázquez, Dra. Dina Villanueva, maestros y amigos, no puedo dejar de expresar mi agradecimiento infinito por su confianza... La fe de personas como ustedes hace que uno quiera ser mejor cada día....

ÍNDICE

1. PORTADA	1
2. HOJA DE FIRMAS	2
3. DECICATORIAS	3
4. INDICE	4
5. RESUMEN	5
6. INTRODUCCIÓN	7
7. MARCO TEÓRICO	8
8. ANTECEDENTES	14
9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
11. JUSTIFICACIÓN	17
12. OBJETIVOS	18
13. MÉTODOLOGÍA	18
14. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
15. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	19
16. RESULTADOS FINALES	20
17. DISCUSIÓN	23
18. CONCLUSIÓN	25
19. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	25
20. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Moebius (SM), se define como un trastorno no progresivo que se caracteriza por parálisis facial desde el nacimiento, debido a un daño de los núcleos basales por: (I) Displasia, (II) Degeneración y pérdida neuronal, (III) Atrofia con necrosis focal y (IV) cambios miopáticos sin lesión de los núcleos o pares craneales, específicamente del VI y VII, lo que provoca parálisis facial y estrabismo convergente^{1,2}. Su etiología es por lo general esporádica, pero se han descrito casos autosómicos dominantes, recesivos, recesivos ligados al X y familias con traslocaciones balanceadas. Se han documentado cuatro locus genéticos para el SM, el 13q12.2-q13 que es llamado MBS 1, el 3q-21-q22 o MBS 2, el 10 q21 o MBS 3 y el cromosoma 1p22. Las alteraciones más frecuentemente encontradas son la traslocación entre los cromosomas 1p 34 y 13q13, así como delección del 13q12.2.

Las alteraciones en los núcleos basales se han podido documentar con el uso de la Resonancia Magnética Nuclear de cráneo (RMN).

Factores como el uso de cocaína, alcohol, ergotamina y en la última década el uso de medicamentos para inducir aborto se ha relacionado con el aumento en la incidencia de éste síndrome.

OBJETIVOS:

Describir los hallazgos encontrados en la Resonancia Magnética de cráneo en los pacientes con Síndrome de Moebius.

Comparar los resultados en Resonancia Magnética entre los pacientes con antecedentes de ingesta materna de drogas abortivas y sin dicho antecedente.

MÉTODOS:

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, para el cual se revisaron los casos registrados con diagnóstico de Síndrome de Moebius atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2015, analizando antecedentes de ingesta de medicamentos con propósitos abortivos y las características en resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo.

RESULTADOS:

En el período de estudio se encontraron 24 pacientes con Síndrome de Moebius, de los cuales 10 tenían reporte de RMN de cráneo; en las que se reportaron: 20% (n= 2) con Heterotopias periventriculares, 50% (n=5) con adelgazamiento del cuerpo calloso, 20% (n=2) dilatación con ventrículos laterales, 50% (n=5) con incremento de espacios subaracnoideos y 30% (n=3) encefalomalacia. De los hallazgos llama la atención la presencia de heterotopias ya que son lesiones que corresponden al 3% de las lesiones por migración a nivel neuronal y de éstas las periventriculares son las menos reportadas. Además se encontró que el 25% (n=6)

de las madres de pacientes con Moebius habían ingerido drogas con propósitos abortivos.

CONCLUSIÓN:

Si bien el número de pacientes reportado en este estudio es pequeño, es de relevancia mencionar que en todo el mundo existe una mayor incidencia de casos a partir del uso de misoprostol, y que la presencia de heterotopia cerebral puede estar íntimamente relacionada con dicho medicamento. En nuestra población se encontró éste hallazgo en el 20% de los pacientes con RMN, los mismos que también tuvieron el antecedente de ingesta de misoprostol. Estas lesiones han sido reportadas en otras partes del mundo con la misma asociación del uso de éste fármaco. Se puede tratar de cambios que no sólo corresponden a la modificación en la perfusión, esperados con el uso de este medicamento, sino que además puede suponer un cambio teratogénico directo sobre la migración de las neuronas y que por lo general se asocia a la presencia de crisis convulsivas de difícil control, por lo que el pronóstico de los pacientes se ensombrece.

En cuanto al adelgazamiento del cuerpo calloso, también se asocia a defectos de migración neuronal entre otras causas.

Hasta el momento aún son pocos los casos reportados de heterotopia cerebral en pacientes con Síndrome de Moebius, sin embargo es probable que sea más frecuente de lo que se ha reportado y que deba buscarse específicamente en los estudios de RMN de los pacientes con este síndrome.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Moebius también conocido como **Secuencia de Moebius** ó **Diplejía Facial Congénita**, desde la publicación original de 1892 por el neurólogo alemán Paul Julius Moebius, hasta la conferencia celebrada en el 2007 por el Moebius Syndrome Foundation Research, se define como un trastorno no progresivo que se caracteriza por parálisis facial desde el nacimiento, debido a una agenesia o aplasia de los núcleos de los nervios craneales VI y VII, lo que provoca parálisis facial y estrabismo convergente¹

Actualmente existen descripciones que involucran cuatro locus genéticos, para el SM, el 13q12.2-q13 llamado MBS 1, el 3q-21-q22 o MBS 2, el 10 q21 o MBS 3 y el cromosoma 1p22. La principal anomalía suele ser la traslocación, y en algunos casos la delección.

Frecuentemente asociado a parálisis de otros nervios craneales, puede incluir pérdida auditiva, malformaciones músculo-esqueléticas, problemas orofaciales, de neurodesarrollo y sociales. A esta forma se le conoce como forma clásica o típica y cuando sólo presenta parálisis facial se le conoce como forma mínima o parálisis facial hereditaria².

La inducción medicamentosa de abortos se ha incrementado en las últimas 2 décadas tanto en Europa como en Latinoamérica, sobre todo en Brasil, donde el uso de misoprostol sin supervisión médica ha generado preocupación por su posible efecto teratogénico y presentación de la secuencia de Moebius, en los casos en los que no sucede el aborto, que puede ir desde un 10 hasta un 15%. Las anomalías se adjudican a la interrupción del flujo vascular según los reportes de Motherisk, la relación está plenamente comprobada y el riesgo se considera marginal.

Este grupo de pacientes habitualmente presentan en los estudios de RMN de cráneo hipoplasia o agenesia de cuerpo calloso, dilatación de ventrículos laterales y/o espacio subaracnoideo, recientemente se han reportado algunos casos con heterotopia cerebral. Sin embargo estos hallazgos no son reportados en el 100% de los pacientes con este síndrome ya que pueden mostrarse RMN de cráneo sin alteraciones.

MARCO TEÓRICO

Villafranca y col., señalan que esta malformación fue descrita inicialmente por von Graefe y Saemisch en 1880, Harlam en 1881 y Chrisholm en 1882, pero fue Moebius quien, en 1888, hizo un estudio completo de la enfermedad y en 1892 dio a conocer 43 casos de parálisis facial congénita y adquirida, de los cuales seis presentaban parálisis facial bilateral congénita y parálisis del VI par³.

INCIDENCIA

En general a nivel mundial se considera que es de 1 en 10 000 nacimientos; en Holanda para 1996, según Verzijl y cols estimaron una incidencia de 4 en 189,000 nacimientos. La cifra de casos documentados en Europa en los últimos 10 años alcanza 350; mientras que en México la **Asociación Civil Movimiento Moebius México** refiere que desde mediados del 2011 se han registrado alrededor de 100 casos documentados como parte de un estudio en el Hospital Gea González, que la mayor incidencia se encuentra en Tabasco y Tampico; y se calcula que existen alrededor de 900 casos más aún sin tratamiento en el país.¹²

ETIOLOGÍA

Es una enfermedad heterogénea, y las diferentes causas siguen siendo básicamente desconocidas. No obstante, numerosas evidencias procedentes de estudios de necropsias, de observaciones clínicas y de los actuales estudios de neuroimagen (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética), apoyan la hipótesis de que casi siempre hay o bien una agenesia de los núcleos de los nervios craneales VI y VII, o bien esos núcleos comienzan su desarrollo de forma normal y posteriormente, en algún momento del desarrollo embrio-fetal, y probablemente por algún evento de tipo isquémico, se destruyen. Experimentos provocando alteraciones en el flujo uterino de animales de laboratorio han conseguido reproducir los defectos del SM observados en humanos.

Por otra parte es frecuente la existencia de metrorragias intensas durante el embarazo de madres con hijos con SM. También hay casos de SM cuyas madres habían tenido durante la gestación hipotensión severa a consecuencia de fuertes hemorragias tras un accidente de tráfico, y casos de madres expuestas durante la gestación a agentes con fuerte efecto vasoconstrictor. En este sentido es muy determinante la experiencia de Brasil donde se ha observado una fuerte relación entre la aparición de SM en recién nacidos cuyas madres habían ingerido misoprostol intentando abortar de manera clandestina. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, actúa sobre el útero gestante provocando contracciones durante las cuales se produce una fuerte reducción de flujo sanguíneo uterino-fetal.

Sin embargo también se han encontrado alteraciones cromosómicas, que involucran cuatro locus genéticos, para el SM, el 13q12.2-q13 llamado MBS 1, el 3q-21-q22 o MBS 2, el 10 q21 o MBS 3 y el cromosoma 1p22. La principal anomalía suele ser la traslocación, y en algunos casos la delección¹⁰.

Towfighi (1979) en base a los datos neuropatológicos examinados en 15 casos propuso 4 mecanismos, por los que los núcleos basales presentan alteraciones en su desarrollo que resultan en agenesia o necrosis y producen el SM:

Grupo I, caracterizado por hipoplasia congénita de los núcleos de los nervios craneales secundaria a un desarrollo anormal congénito del rombencéfalo

Grupo II, por degeneración y pérdida neuronal secundaria a un daño o defecto periférico del nervio facial

Grupo III, atrofia y degeneración neuronal, con necrosis focal, gliosis y calcificaciones de los núcleos basales, debidas a insuficiencia vascular o infecciones

Grupo IV, con cambios miopáticos sin lesión en pares craneales o núcleos basales.

En resumen, las causas del Moebius serían múltiples (genéticas, factores teratógenos, anomalías placentarias, etc.) pero en todos los casos habría un resultado común: la agenesia o destrucción de los núcleos de los nervios VII y VI situados en tronco cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primera manifestación clínica de la enfermedad es la dificultad que tienen los bebés para la succión. Los recién nacidos afectados también pueden presentar babeo excesivo y estrabismo. Más adelante, los signos que dominan el cuadro clínico son: ausencia de expresión facial, incapacidad para sonreír, ausencia de parpadeo, y limitación de los movimientos laterales de los ojos.

Otras anomalías pueden también estar asociadas, como, por ejemplo, deformación de la lengua, que conduce a dificultades para hablar y anomalías de la mandíbula.

Las malformaciones de las extremidades se observan en un tercio de estos pacientes y pueden incluir pie zambo, dedos ausentes o unidos, y anomalía de Poland. La inmensa mayoría de los niños padecen hipotonía muscular,

especialmente en la parte superior del cuerpo, lo que produce un retraso en el aprendizaje de la marcha. En aproximadamente un 10% de los casos se detecta un ligero déficit intelectual. El síndrome de Moebius es debido a una anomalía en el desarrollo del séptimo par craneal (nervio facial) en todos los pacientes, y del sexto par craneal (nervio motor ocular externo) en el 75% de los casos. Ocasionalmente, otros nervios craneales pueden también estar afectados (el III, IV, V, IX, X y/o XII par craneal). La mayoría de los casos de SM son esporádicos sin ningún antecedente familiar.

También pueden presentarse asociadas al Síndrome de Moebius malformaciones musculo esqueléticas como pies zambos, anomalía de Poland y defectos de reducción de extremidades tipo amputación (transverso-terminal). Aunque el Moebius típico se presenta con parálisis facial bilateral, la afectación unilateral no lo descarta ya que hay descritos casos con parálisis facial congénita unilateral, asociada a parálisis de motor ocular externo y de otros nervios craneales, así como a malformaciones musculo esqueléticas típicas del Moebius.

EVOLUCIÓN A MEDIO-LARGO PLAZO

La falta de movilidad de la musculatura facial es la alteración más característica y definitiva del SM y es la causa de la inexpresividad de la cara, con ausencia de sonrisa-llanto aparente, y que produce la típica "cara de máscara".

La afectación del nervio facial no siempre es completa, ya que casi un 50% de afectados presentan afectación asimétrica, con alguna zona de la cara que mantiene cierta movilidad muscular. En estos casos, un patrón de afectación muy constante, y muy típico del Moebius, es que las zonas superiores faciales, como frente, cejas y párpados, aparecen más intensamente afectadas que las zonas inferiores de labios y mentón.

La afectación del motor ocular externo producirá imposibilidad de efectuar la mirada lateral y estrabismo convergente. Un aspecto a destacar es que la capacidad visual es siempre normal, pues el nervio óptico, no está afectado en el SM.

En los primeros meses de vida pueden presentarse dificultades para la alimentación, con vómitos, tos y posibilidad de broncoaspiración. Si los episodios de broncoaspiración se repiten, se deberá valorar seriamente la alimentación por gastrostomía. En la mayor parte de estos casos, la capacidad de alimentación mejora con el crecimiento y se consigue finalmente la alimentación oral normal.

Es frecuente la hipotonía en los primeros meses de vida. Casi en el 80% de casos se detecta este problema que suele mejorar a lo largo del primer año de vida, no obstante, en los casos más intensos se debe recurrir a fisioterapia. La hipotonía puede contribuir a que el niño afectado por SM presente retraso neuromotor en los hitos normales del desarrollo (sedestación, deambulación).

Algunos casos que cursan con grave afectación de las funciones del tronco cerebral presentan apnea central y precisan ventilación mecánica prolongada debiéndose recurrir a traqueotomía.

La disartria es una complicación frecuente. Es consecuencia de las dificultades en el movimiento de los labios, a lo que pueden sumarse las dificultades en la movilidad de la lengua (afectación del nervio XII) o del paladar (nervio X). Los principales problemas se dan al pronunciar palabras que requieren un movimiento normal de ambos labios como son los sonidos con las letras P, B, M, y sonidos que requieren fricción de la lengua contra el paladar, sonidos R, FR, PR.

Los pies zambos es la malformación esquelética más frecuentemente asociada al Moebius (casi un 25% lo tienen) y pueden causar trastornos en la marcha. Deben ser tratados precozmente en una Unidad de Trauma/Ortopedia Infantil.

Las diversas anomalías orales y mandibulares pueden contribuir a que los afectados mantengan una respiración menos eficaz, sobre todo durante el sueño. Será importante realizar estudios de ventilación durante el sueño (polisomnografía), además de instaurar monitorización respiratoria continua domiciliaria durante los primeros meses tras el alta del hospital.

Un aspecto importante, que debe ser resaltado, es que el desarrollo intelectual muy rara vez es afectado en el síndrome de Moebius, por lo que la capacidad intelectual de estas personas suele ser normal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y en los primeros meses de vida no siempre es fácil reconocer un síndrome de Moebius, por lo que en ocasiones se retrasa el mismo.

Las dificultades para la alimentación, junto a la inexpresividad facial y las malformaciones asociadas hacen que a veces se diagnostique inicialmente a estos niños como "síndrome polimalformativo", "parálisis cerebral" o "retraso psicomotor". Dado que la capacidad intelectual rara vez está afectada esto puede llevar a estigmatizar al paciente y a condicionar su manejo en los primeros años de vida.

La electromiografía facial mostrará una total ausencia, o una disminución muy importante, en la conducción nerviosa en el territorio del nervio facial.

La TAC cerebral puede mostrar calcificaciones en la zona de tronco cerebral correspondiente a los núcleos del nervio facial. A veces estas calcificaciones son de muy pequeño tamaño por lo que es aconsejable realizar cortes de TAC muy finos en la zona del suelo del IV ventrículo, donde se hallan localizados los núcleos de los pares craneales VI y VII. La RMN de cráneo es una mejor opción diagnóstica.

El cariotipo suele ser siempre normal aunque en algunos Moebius se han identificado anomalías cromosómicas, pero estos son casos excepcionales y no está claro en algunos si la anomalía cromosómica estaría relacionada con el Moebius. No obstante debe hacerse cariotipo a todo paciente con SM para confirmar que no hay anomalía cromosómica; en caso de sospecha de SM ligado al X el cariotipo también se practica a la madre del paciente. En el estudio se deberá prestar especial atención a la zona 13q12-q13 donde si hay descritas traslocaciones o deleciones claramente asociadas a SM.

TRATAMIENTO

La enfermedad no es progresiva y el tratamiento es esencialmente sintomático.

Los niños pueden requerir de biberones especiales o de sondas de alimentación para lograr una nutrición adecuada. Los pacientes pueden también beneficiarse de terapia física y logopedia para mejorar sus habilidades motoras y su coordinación, así como para conseguir un mayor control del lenguaje y de la alimentación. El tratamiento de logopedia es mandatorio en todos los casos.

Es frecuente la mal oclusión dental que debe manejarse con el adecuado tratamiento de ortodoncia y/o maxila-facial. También son más frecuentes las caries dentales ya que el mal cierre labial hace que la boca se reseque con facilidad y se pierda el efecto protector de la saliva, lo que favorece la aparición de caries. Es importante el aprendizaje temprano del cepillado de dientes después de las comidas y la consulta periódica con el dentista.

La falta de movilidad de los músculos de los párpados, que pertenecen al territorio del Facial, producirá mala humidificación del ojo por la ausencia de parpadeo, con el consiguiente peligro de desarrollar úlceras corneales. Para evitar esto es conveniente el uso de gotas humidificantes ("lágrimas artificiales") desde los primeros días de vida. Para la protección de los ojos será muy útil también el uso de gafas que proporcionen protección frente a la luz solar y las partículas aéreas.

El estrabismo generalmente se corrige con cirugía y las malformaciones de las extremidades y de la mandíbula se pueden también mejorar generalmente con intervención quirúrgica. El injerto de músculo puede proporcionar una cierta movilidad facial, incluyendo la capacidad para sonreír.

No hay ningún tratamiento curativo del SM. No son efectivas ningún tipo de maniobras de estimulación o rehabilitación facial. El cuidado de los niños afectados requiere de un equipo multidisciplinario que debería incluir a especialistas en Pediatría, Genética Clínica y Dismorfología, Traumatología / Ortopedia, Logopedia, Dentista/Ortodoncia, Otorrinolaringología, Oftalmología, Neurología, Fisioterapia, y Psicología. También a mediano-largo plazo, la labor de los educadores (escuela, deportes, actividades de tiempo libre) será muy importante para la integración social y laboral.

Actualmente grupos de cirugía plástica y reconstructiva se han dado a la tarea de habilitar la capacidad de sonreír en estos pacientes, en México en el Hospital General Dr. Gea González existe, en la clínica de parálisis facial y nervio periférico desde el 2008, atención integral a los pacientes, con poco más de 30 pacientes operados, con la finalidad de lograr la adecuada movilidad de la comisura labial, la competencia oral y mejorar el habla, tanto como la alimentación.¹³

ANTECEDENTES

Algunos autores, a los casos con afectación de múltiples nervios craneales y que cursan con grave afectación de las funciones del tronco cerebral, los diferencian del Moebius típico dándole la denominación de Moebius “plus” o Moebius “expandido”.

Desde el punto de vista dismorfológico no es realmente un síndrome sino una secuencia (Spranger *et al*, 1982) ya que se trataría de un patrón de malformaciones múltiples definido por una anomalía única, común, que en este caso sería la agenesia o destrucción de los núcleos de los nervios craneales en el tronco cerebral.

El aspecto peculiar de la cara, con el puente nasal largo y cuadrado, la cara de “máscara”, los labios entreabiertos, etc. serían consecuencia de la atrofia muscular de origen neurogénico de los músculos faciales. En resumen podemos decir que desde el punto de vista dismorfológico la llamada anomalía o Síndrome de Moebius constituye realmente una Secuencia. No obstante, es ampliamente conocido como Síndrome de Moebius y en la mayoría de publicaciones y catálogos de enfermedades congénitas se sigue empleando el término Síndrome, como corresponde a la tradición Galénico/Hipocrática de la Medicina occidental.

Algunos autores han resuelto esta controversia denominando al Moebius, secuencia/ síndrome (Miller y Stromland, 1999).

ABORTO INDUCIDO Y SÍNDROME DE MOEBIUS :

La inducción medicamentosa de abortos se ha incrementado en las últimas 2 décadas tanto en Europa como en Latinoamérica, sobre todo en Brasil.

En las redes de Internet, bajo la etiqueta de aborto medicamentoso, se recomienda el uso de misoprostol (cytotec) sólo o con mifepristona o metotrexate; y se dice que es efectivo en más del 90% de los casos si se administra dentro de los primeros 49 a los 63 días del embarazo. Y en otras se mencionan 12 y hasta 20 semanas^{1,2,3}. Se trata de un medicamento sintético análogo a la prostaglandina E1 (15- deoxy- 16-hidroxy-16 metil prostaglandina e1). Originalmente admitido e indicado su uso en el tratamiento de úlcera péptica y más recientemente como uterotónico para prevenir hemorragia uterina, posterior al parto; ambos usos han sido rebasados gracias a su popularidad como un eficaz recurso para provocar abortos, ya que produce contracciones uterinas y dilata el cuello uterino provocando abortos semejantes a los ocurridos espontáneamente, su relativa fácil adquisición, sin cirugía o

anestesia y administración oral o vaginal; a dado como resultado su creciente utilización con éste fin⁴. Sin embargo y a pesar de que cada vez existen más reportes, e incluso en Brasil a partir de 1990 se considera que al menos el 45% de los intentos de aborto tienen como antecedente la ingesta de misoprostol y de que se conoce como causa adquirida de síndrome o secuencia de Moebius, por la interrupción del flujo en arterias derivadas de la subclavia primitiva; no se menciona su efecto teratogénico, en las redes de información, a menos de que la etiqueta en el buscador solicite efectos colaterales, teratogénicos o relacionados con el síndrome de Moebius; términos que para la población en general son desconocidos, no comunes o de poco interés cuando la intención es lograr un aborto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inducción de abortos en algunos países es legal y el uso de medicamentos como el misoprostol (cytotec) en combinación con mifepristona o metrotexate, dentro de los 49 a 64 primeros días del embarazo, es un tratamiento esencialmente ambulatorio que con la supervisión de un médico y en ocasiones algunos recursos hospitalarios, en caso de sangrado o expulsión incompleta del feto, tiene éxito referido en más del 90% de los casos; sin embargo, el uso de éste medicamento sin supervisión médica, es cada vez más popular, entre las mujeres que en forma clandestina pretenden abortar sea o no legal. Dada la relativa facilidad para adquirir el medicamento, aprobado originalmente para el tratamiento de úlcera péptica y recientemente como uterotónico, en el tratamiento y prevención de hemorragias posteriores al parto, no requiere de receta y su administración puede ser oral y/o vaginal. Lo que frecuentemente se ignora es que existe al menos un 10% de posibilidades de que no se logre el aborto y que en las últimas 2 décadas tanto en Europa como en Latinoamérica se ha reportado cada vez con más frecuencia la presencia de síndrome o secuencia de Moebius en recién nacidos, que pese a la intención de abortar con éste método llegan a nacer y presentan diversas alteraciones en asociación a la parálisis de los pares craneales VII y VI, como son alteraciones musculoesqueléticas y de otros pares craneales (X,XII,VIII); un aspecto relevante es que rara vez se altera el desarrollo intelectual.

La atención de éstos pacientes requiere de un grupo multidisciplinario y de alta especialidad, que muchas veces se encuentra fuera del alcance de los pacientes. Ésta enfermedad se encuentra en el listado de enfermedades raras, por su incidencia (1 en 10,000 nacimientos), dadas las dificultades para la atención integral y el costo de la misma, ha motivado la creación de la Fundación para la Investigación del Síndrome de Moebius (Moebius Syndrome Foundation Research) y en nuestro país, la Asociación Civil Movimiento Moebius México en convenio con la Fundación para la Asistencia e Investigación en Cirugía Plástica iniciaron un registro y atención integral desde mediados del 2011, en el Hospital General Dr. Gea González, reuniendo alrededor de 30 pacientes que han recibido atención quirúrgica con la finalidad de mejorar la alimentación, el habla y el aspecto físico. Hasta la fecha se reportan alrededor de 100 casos documentados en este mismo estudio, con una mayor incidencia en Tabasco y Tampico; y se calcula que existen alrededor de 900 casos más aún sin tratamiento en el país. Convirtiendo probablemente a México en el país que más pacientes con síndrome o secuencia de Moebius tiene, en comparación con los 350 pacientes registrados en Europa en los últimos 10 años; y en países como Argentina y Brasil.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los principales hallazgos observados en Resonancia Magnética Nuclear de cráneo de pacientes con Moebius en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 5 años?

JUSTIFICACIÓN

La estadística a nivel mundial reportaba al Síndrome de Moebius como una entidad poco frecuente que en la actualidad presenta un incremento en el número de casos y en México se presenta con relativa frecuencia.

En el Hospital Infantil de México se reciben pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome de Moebius para su estudio multidisciplinario y existe el estudio a través de RMN cuyos resultados no han sido documentados, así como la posible asociación con la ingesta de medicamentos utilizados para inducir abortos.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir los hallazgos encontrados en la Resonancia Magnética de cráneo, pacientes con síndrome de Moebius.

ESPECÍFICOS

1. Reportar el número de casos con síndrome de Moebius en el Hospital Infantil de México en los últimos 5 años (2010-2015)
2. Identificar los hallazgos encontrados en RMN de cráneo.
3. Cuantificar el número de pacientes que tengan como antecedente relacionado a la etiología del síndrome la ingesta materna de medicamentos con fines abortivos.

MÉTODOS:

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, para el cual se revisaron los casos registrados con diagnóstico de Síndrome de Moebius atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2015, analizando antecedentes de ingesta de medicamentos con propósitos abortivos y las características en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo.

Se revisaron expedientes clínicos de 149 de pacientes con **clasificación CIE-10: Q87.0** que corresponde a ***Síndromes de Malformaciones Congénitas que afectan principalmente a la apariencia facial.***

De estos 149 pacientes se excluyeron 92 casos que no tenían Síndrome de Moebius, y de los 57 restantes se descartaron 33 pacientes por encontrarse fuera del rango de 5 años de edad al momento de la revisión de expedientes, quedando 24 casos en nuestro estudio. De los 24 casos de este estudio, 10 tenían reportes de RMN de cráneo.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa de Excel versión de Windows 7 para la recopilación y análisis de datos. Del grupo de pacientes estudiados se reportaron los resultados en tablas de frecuencias y medidas de tendencia central según el comportamiento de las variables.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
VARIABLE DEPENDIENTE				
Hallazgos en la Resonancia Magnética de Cráneo	Cualitativa Nominal	Se obtuvieron de los reportes de RMN de los pacientes con Síndrome de Moebius	1 = Heterotopias 2 = Adelgazamiento de cuerpo calloso 3 = Dilatación de ventrículos laterales 4 = Acentuación de espacio subaracnoideo 5 = Encefalomalacia	
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Antecedente de Ingesta de drogas abortivas	Cualitativo Nominal	Se obtuvo este antecedente de los expedientes de los pacientes con Sínd de Moebius	1 = Si 2 = No	
VARIABLES COMPLEMENTARIAS				
Edad Gestacional	Cualitativa Nominal	Duración del embarazo, desde la fecha de la última menstruación hasta el nacimiento	1 = Pre término 2 = A término 3 = Post término	Semanas de Gestación
Vía de Nacimiento	Cualitativa Nominal	Vaginal Cesárea	1 = Vaginal 2 = Cesárea	
Género	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino	1 = Masculino 2 = Femenino	
Resonancia Magnética de Cráneo	Cualitativo Nominal	Si le realizaron RMN de Cráneo como Parte de su estudio	1 = Si 2 = No	

RESULTADOS FINALES

En la población estudiada la mayoría de pacientes provenían del Estado de México en un 66.7% de los casos. Los recién nacidos (RN) se consideran de término de acuerdo a las semanas de gestación y son adecuados para esa edad gestacional según peso y talla al nacimiento, que en nuestro estudio fueron en promedio: 39.3 semanas, 2896.5 gr y 48.5 cm respectivamente.

Se trataba del primer hijo en el 45.8% de los casos; la edad materna se reportó con un promedio de 22 años con un mínimo de 16 años y un máximo de 35 años; mientras que para el padre la edad promedio fue de 27 años, mínimo de 17 años y máximo de 50 años.

La mayoría de los pacientes nacieron por cesárea en 54.2% y el cuidado prenatal aparentemente fue adecuado ya que en promedio tuvieron 5 consultas, sólo una paciente no tuvo atención prenatal y hubo un caso con 12 consultas. Ninguno de estos datos fue estadísticamente significativo para la presentación del síndrome.

Conviene destacar que ningún caso tuvo diagnóstico prenatal, no obstante, sólo en 4 pacientes no se contó con ultrasonidos prenatales y el promedio en los 20 casos restantes fue de 3 ultrasonidos, con un máximo de 10.

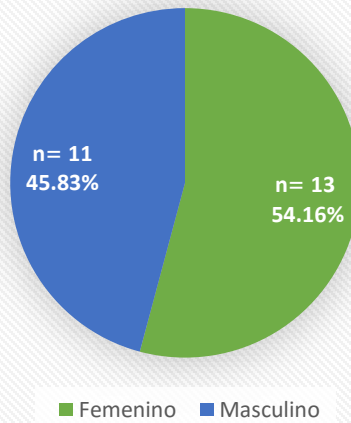
Los RN presentaron pie equino varo en el 54.2 % y el antecedente de sangrado transvaginal o amenaza de aborto se presentó en el 33% de los casos, lo que obliga a ser muy cuidadosos en la valoración de los ultrasonidos prenatales.

Otro dato relevante es el que el 45.8% de los pacientes fueron enviados sin el diagnóstico presuntivo o de sospecha de síndrome de Moebius.

Pese a que la muestra es pequeña resulta de importancia destacar la presencia de heterotopia periventricular en 2 pacientes, que además tuvieron el antecedente de ingesta de misoprostol con fines abortivos y que presentaron crisis convulsivas en el período neonatal; ambos datos no se consideran dentro del espectro del Síndrome de Moebius.

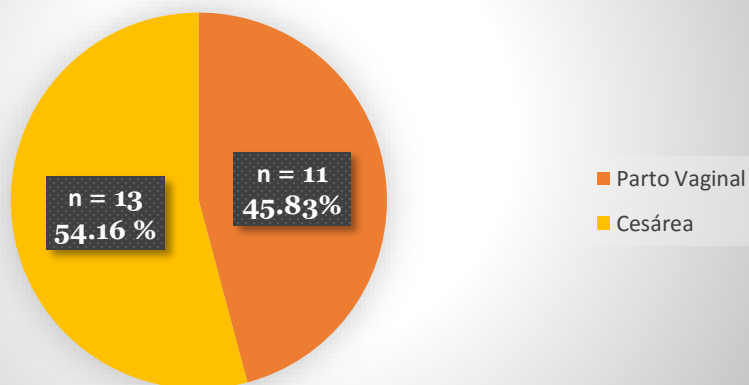
Se encontró consanguinidad entre los padres en 2 casos, los cuales no tuvieron relación con heterotopias, ni con el antecedente de ingesta de drogas abortivas.

Distribución de Pacientes con Síndrome de Moebius según Género durante Enero 2010 - Enero 2015



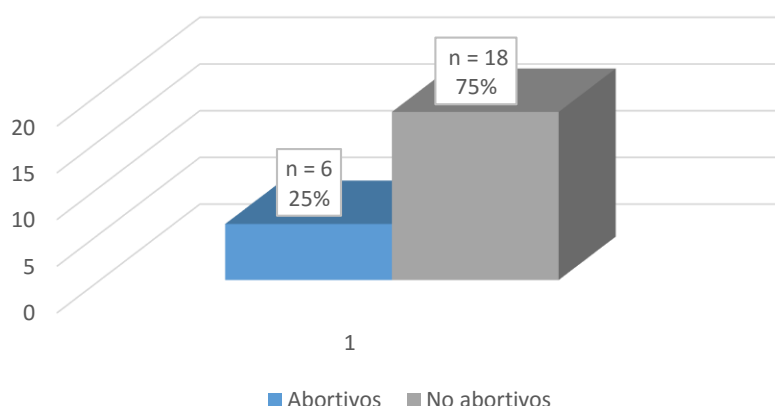
Fuente: Archivos Clínicos del Departamento de Estadística
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Vía de Nacimiento de Pacientes con Síndrome de Moebius



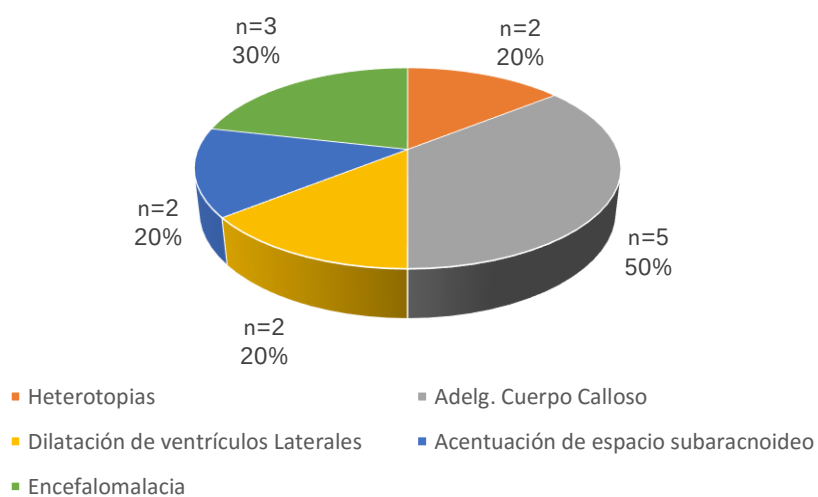
Fuente: Archivos Clínicos del Departamento de Estadística
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Distribución de Pacientes con Síndrome de Moebius de acuerdo a antecedente de ingesta de drogas abortivas



Fuente: Archivos Clínicos del Departamento de Estadística
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Hallazgos reportados en Resonancia Magnética de Cráneo en Pacientes con Moebius



Fuente: Archivos Clínicos del Departamento de Estadística
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DISCUSIÓN

Se revisaron expedientes clínicos de 149 de pacientes con **clasificación CIE-10: Q87.0** que corresponde a ***Síndromes de Malformaciones Congénitas que afectan principalmente a la apariencia facial***.

De estos 149 pacientes se excluyeron 92 casos que no tenían Síndrome de Moebius, y de los 57 restantes se descartaron 33 pacientes por encontrarse fuera del rango de 5 años de edad al momento de la revisión de expedientes, quedando 24 casos en nuestro estudio.

En cuanto a la edad materna promedio esta fue de 19 años, la mayoría de los pacientes procedían del Estado de México con un 45%; la edad gestacional promedio fue de 39.3 semanas y el peso de 2896.5 gr, características que no tuvieron relación con mayor o menor incidencia de los hallazgos en RMN.

Si bien el número de pacientes en este estudio es reducido, llama la atención la presencia del antecedente de ingesta de drogas abortivas en 6 casos y de éstos, 2 casos refirieron la ingesta de misoprostol, los mismos que coinciden con presencia de heterotopia periventricular en RMN. Al respecto se menciona en la literatura mundial que como dentro de los defectos de migración neuronal las heterotopias suman el 3% y de estas las más raras son precisamente las periventriculares. Los mecanismos por los que se producen las heterotopias se deben a alteraciones en el cromosoma 5, que no han sido descritas para el Síndrome de Moebius y que podrían estar en relación directa con el un efecto teratogénico del misoprostol ya que en al menos otros dos casos más en la literatura mundial reportan la presencia de heterotopia periventricular, con Síndrome de Moebius y el antecedente de ingesta de misoprostol.

En el período de estudio se encontraron 24 pacientes con Síndrome de Moebius, de los cuales 10 tenían reporte de RMN de cráneo. Dentro de los hallazgos en la RMN de cráneo se reportan 20% (n= 2) de heterotopias, 50% (n=5) de adelgazamiento del cuerpo calloso, 20% (n=2) dilatación de ventrículos laterales, 50% (n=5) de incremento de espacios subaracnoideos, 30% (n=3) encefalomalacia. Además se encontró que el 25% (n=6) de las madres de pacientes con Moebius habían ingerido drogas con fines abortivos.

No se encontró relación entre número de casos de Síndrome de Moebius y edad de riesgo materna, y la mayor parte de los casos correspondieron a pacientes que llegaron al término del embarazo. Hubo discreta diferencia entre el género masculino en comparación con el femenino con 45.83% y 54.16% respectivamente, al igual que entre la vía de nacimiento vaginal o cesárea 54.16% y 45.83% respectivamente.

Aquellos pacientes a los que se les había realizado RMN de Cráneo presentaron adelgazamiento del cuerpo calloso en un 50%, lo que nos hace insistir en la

importancia de estudiar a los pacientes con este diagnóstico con una RMN de Cráneo. En series de casos reportados por O'Neil y D'Cruz de la Universidad de California se observó que 2 pacientes tenían cambios en neuroimagen que incluían hipoplasia de tallo cerebral y calcificaciones simétricas del tectum dorsal en la unión del cerebro medio y el puente.

En relación a posibles teratógenos ambientales se ha descrito en la literatura en cuanto al Síndrome de Moebius posible asociación con misoprostol, quinina, alcohol, benzodiacepinas, ergotamina, cocaína, fiebre materna e hipotensión en el primer trimestre de gestación. En nuestro estudio sólo se encontraron 6 casos en relación a ingesta de drogas abortivas.

Así mismo, en nuestros casos, la mayor parte fueron esporádicos, no hubo antecedentes de otros miembros de la familia afectados, no hubo relación de consanguinidad de forma importante que sugiriese relación con este antecedente.

CONCLUSIÓN

Si bien el número de pacientes en este estudio es pequeño, es de relevancia mencionar que en todo el mundo existe una mayor incidencia de casos reportados de Síndrome de Moebius a partir del uso de misoprostol, y que la presencia de heterotopia cerebral puede estar íntimamente relacionado con dicho medicamento, que en nuestra población se encontró en el 20% de los pacientes con RMN, hallazgo que ha sido reportado también en otras partes del mundo con la misma asociación del uso de éste fármaco. Se puede tratar de cambios que no sólo corresponden a la modificación en la perfusión esperados con el uso de este medicamento, sino que además puede suponer un cambio teratogénico directo sobre la migración de las neuronas, que por lo general se asocia a la presencia de crisis convulsivas de difícil control en la adolescencia, y en nuestro estudio se reportaron dos pacientes que presentaron crisis convulsivas con inicio en la etapa neonatal, por lo que el pronóstico de los pacientes se ensombrece. En cuanto al adelgazamiento del cuerpo calloso, es conocido que una de sus causas se relaciona con defectos de migración neuronal entre otras.

Hasta el momento aún son pocos los casos reportados de heterotopia cerebral en pacientes con Síndrome de Moebius, sin embargo es probable que sea más frecuente de lo que hasta ahora se ha reportado y que deba buscarse específicamente en los estudios de RMN de los pacientes con este síndrome. Es necesario que la comunidad médica reconozca el efecto teratogénico de medicamentos como el misoprostol y que su uso obligue a la advertencia que, de no suceder el aborto, es necesario prevenir la posibilidad de la presencia del síndrome de Moebius.

Todo pediatra/neonatólogo que en el examen biofísico observe fascies inexpresiva o pie equinovaro debería descartar Síndrome de Moebius.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

- El antecedente de ingesta de drogas abortivas no siempre es referido
- Diagnóstico situacional de los últimos 5 años
- Dependemos de los datos consignados en el expediente clínico
- Dependemos de reporte oficial de RMN de cráneo

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENERO	FEB	MAR	ABRIL	MAYO	JUNIO
Protocolo	*									
Recolección de datos	*	*	*	*	*	*				
Autorización del Protocolo		*	*							
1er análisis estadístico							*			
2do análisis estadístico								*		
Análisis Final									*	
Presentación										*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cronemberger MF, d. C.-M. (2001). **Ocular and clinical manifestations of Moebius syndrome**. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.*, 156-162.
2. Verzijl, H. T. F. M., van der Zwaag, B., Cruysberg, J. R. M., Padberg, G. W. **Moebius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalicmaldevelopment**. *Neurology* 61: 327-333, 2003
3. Villafranca AJ, Castillo DP, Garcés SM, Villalón FE, GrezLE, Díaz GA. **Síndrome de Moebius**. *Rev Chilena Cir.*2003; 55: 75-80
4. Terzis JK, Noah EM. **Dynamic restoration in Moebius and Moebius-like patients**. *PlastReconstr Surg.* 2003; 111: 40-55.
5. Gómez-Valencia L., et al . (Sep-Oct 2008). **Estudio clínico y genético del síndrome de Moebius**. *ArtemisaenLínea*, 65, 353-357.
6. PerezAytes A, **Síndrome de Moebius**. *Protocdiagnterpediatr.* 2010;1:80-4.
7. Mary a. D. Chiong, Eva m. Cutiongco. Misoprostol teratogenicity in six filipinochildren: case report. *Acta Medica Philipina*. Vol43 no 1 2009
8. Dumars S. et al, Magnetic Resonance Imaging of the endophenotype of a novel familial Moebius-like syndrome. *J AAPOS*. August 2008 12 (4): 381-389.
9. Wu, SQ, et al, Magnetic Resonance Imaging findings in sporadic Moebius Syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2013 June; 126 (12): 2304-7
10. Tomas-Roca, L, et al, De novo Mutations in PLXND1 and REV3L cause Moebius Syndrome. *Nature Communications*. 2015 June. 1-9
11. Herreros MB, et al, Malformaciones congénitas relacionadas con la exposición prenatal al Misoprostol. *Prog Diagn Trat Prenat*. 2003;15(2):86-90.
12. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet*. 2000;95(4):302-6

13. Damián Palafox, Pablo Arrieta, Tratamiento quirúrgico reconstructivo actual del síndrome de Moebius, cirugía plástica 2014, 24(3) 136-144)