



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ESTUDIO CLÍNICO ETIOLÓGICO EN EL SÍNDROME DE MOEBIUS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. ROBERTO IVÁN AVENDAÑO GÁLVEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GENÉTICA MÉDICA


TUTOR DE TESIS:
DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUÍZ.



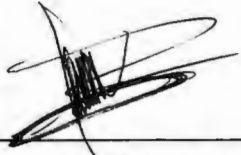
MÉXICO, D.F.

ABRIL DE 2006

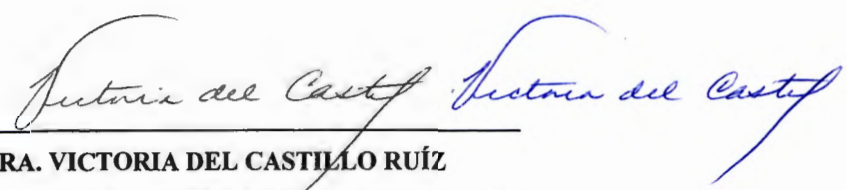
ESTUDIO CLÍNICO ETIOLÓGICO EN EL SÍNDROME DE MOEBIUS



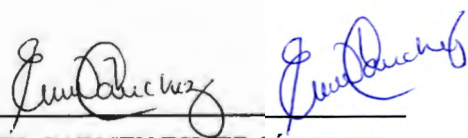
DR. JOSÉ N. KEYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUÍZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA
TUTOR DE TRABAJO DE TESIS



DRA. MARÍA DEL CARMEN ESMER SÁNCHEZ
COTUTOR DEL TRABAJO DE TESIS

AGRADECIMIENTOS:

A las Doctoras Victoria del Castillo y María del Carmen Esmer por su invaluable guía.

A mi madre por su amor y apoyo incondicionales.

A mi padre por darme un ejemplo a seguir.

A mis hermanos Jorge y Rocío por su paciencia.

A mi esposa Teresa con cariño y finalmente a mi hija Abigail:

“Fuente de gran alegría”

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	9
HIPÓTESIS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXO I: HOJA DE CAPTACIÓN DE PACIENTES.....	51
ANEXO II: RESUMEN DE LOS ANTECEDENTES PRENATALES Y PERINATALES POR PACIENTE.....	53
ANEXO III: PARES CRANEALES AFECTADOS POR PACIENTE.....	54

RESUMEN:

ANTECEDENTES: El síndrome de Moebius se caracteriza por la presencia de parálisis combinada de los pares craneales VI (nervio motor ocular externo) y VII (nervio facial). La mayor parte de los casos ocurren esporádicamente, aunque se han descrito formas familiares con patrón de herencia mendeliano y en relación a cromosopatías. También se ha asociado a diversas complicaciones obstétricas que pueden alterar el flujo sanguíneo útero-placentario como amenaza de aborto y sangrados del primer trimestre, así como a la exposición a teratógenos con efecto disruptivo sobre tallo cerebral.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se obtuvieron los registros de los últimos 10 años de los pacientes con síndrome de Moebius en el Instituto Nacional de Pediatría tomando como criterio mínimo de inclusión la presencia de parálisis combinada de los pares craneales VI y VII. Se recabaron los antecedentes prenatales y perinatales y se consignó el patrón de alteraciones en pares craneales, así como el de malformaciones asociadas.

RESULTADOS: Se revisó la información de 45 expedientes, no se encontraron diferencias por género entre los afectados, tampoco se observaron casos familiares, ni relacionados a cromosopatías. En 22 pacientes (49%) se consignó el antecedente de complicaciones durante la gestación de magnitud suficiente para considerarlas como causa directa del proceso disruptivo en tallo cerebral; 10 (22%) presentaron historial de sangrado y/o amenaza de aborto espontáneos durante el primer trimestre de gestación y 12 (27%) manifestaron el antecedente de intento de aborto mediante utilización de productos diversos, entre ellos 8 casos (18%) en los que se administró misoprostol y 3 (7%) que refirieron la utilización de la preparación conocida como té de zoapatle (Montanoa tomentosa); en el caso restante no fue posible identificar la preparación utilizada.

Se presentó limitación en la abducción del globo ocular en todos los pacientes, solamente un caso mostró limitación unilateral. Los estudios de electrofisiología reportaron 43 individuos (95.5%) con parálisis del VII par bilateral y 2 (4.5%) con compromiso unilateral. En 23 casos (51%) se presentaron alteraciones en otros pares craneales incluyendo al II, III, IV, V, VIII, IX, X y XII. Asimismo, se observaron 38 pacientes (84%) con algún tipo de malformación en extremidades y 15 de un total de 23 casos evaluados mediante estudios de neuroimagen, presentaron alteraciones estructurales de sistema nervioso central, 4 de ellos (17%) con alteraciones estructurales de tipo disgenético. No se identificaron individuos con alteraciones renales ni cardiológicas.

CONCLUSIONES: El síndrome de Moebius es un padecimiento raro y sumamente heterogéneo; el presente estudio contribuye en forma importante a la delineación etiológica y fenotípica del padecimiento, al identificar la presencia de pacientes con alteraciones en la función de pares craneales altos y de malformaciones en sistema nervioso central de tipo disgenético, así como en el reconocimiento de casos en nuestro medio relacionados al consumo de misoprostol y Montanoa tomentosa con fines abortivos; información que debe ser tomada en cuenta por parte de las autoridades sanitarias a fin de lograr una correcta regulación sobre la venta y distribución de estos productos.

ANTECEDENTES:

La combinación de parálisis facial y restricción del movimiento horizontal del globo ocular fue descrita por primera vez en 1880 por von Graefe, posteriormente en 1888 el neurólogo alemán Paul Julius Möbius sugiere que la parálisis bilateral de los pares craneales VI y VII debía ser considerada como una entidad patológica independiente, desde entonces su apellido es usado como epónimo en pacientes con estas características, donde el rasgo predominante es la presencia de un rostro inexpresivo llamado “facies en máscara”, motivo por el cual también se le conoce como *diplejia facial congénita*.

En los pacientes con síndrome de Moebius es frecuente encontrar otros pares craneales afectados, entre ellos el III, IV, V, VIII, IX, X y XII. ⁽¹⁻⁶⁾ Los pares I, II, y XI también pueden mostrar compromiso en su función, aunque esto ocurre con mucho menor frecuencia. ^(1, 3, 4, 6, 7) Es importante mencionar que como parte del cuadro clínico pueden encontrarse otras alteraciones, entre las que destacan a nivel craneofacial ptosis palpebral, estrabismo convergente, hipertelorismo, hipotrofia/atrofia lingual, úvula bífida, paladar hendido, hipodoncia, micrognatia, microstomía y secuencia de Pierre-Robin. Además, es frecuente encontrar defectos en extremidades como pie equinovaro unilateral ó bilateral (30-40% de los casos), braquidactilia, sindactilia, ectrodactilia, sinfalangismo y artrogriposis. ⁽¹⁻⁸⁾ Asimismo, se ha observado que algunos de estos pacientes pueden presentar secuencia de Poland (8-10%), secuencia de Klippel-Feil, síndrome de Kallmann, autismo (10-25%) y retraso psicomotor (30-50%). ^(1, 4-9)

De la totalidad de individuos con este diagnóstico, la mayor parte se presentan en forma esporádica, sin el antecedente de otros familiares afectados; en los casos donde es posible sospechar un patrón de herencia familiar se han propuesto diversas formas, en primer lugar, herencia autosómica dominante, seguido en frecuencia por autosómica recesiva, ligada a X, multifactorial y finalmente cromosopatías, sugiriendo la posibilidad de heterogeneidad genética. ^(1, 5, 6, 8)

Los diagnósticos diferenciales comprenden distintas entidades englobadas dentro de los síndromes con defectos transversos terminales de extremidades y malformaciones orofaciales (TTV-OFM), ⁽¹⁰⁾ entre los que se encuentran el síndrome de anquilosis glosopalatina, el síndrome de hipodactilia-hipoglosia, el síndrome de Charlie-M, el síndrome de Hanhart, y ectrodactilia con malformación orofacial, las cuales podrían corresponder a un espectro de enfermedades que varían en severidad y que pueden tener una etiología en común, pero que se distinguen del síndrome de Moebius por carecer de las alteraciones a nivel de pares craneales. Deben considerarse además otras patologías con alteración periférica de pares craneales como en el caso de la parálisis de Bell, que se diferencia del síndrome de Moebius por manifestar compromiso a nivel de neurona motora inferior; de igual manera, deben descartarse otros trastornos que pueden manifestarse con hipomimia en el recién nacido como son la distrofia facio-escapulo-humeral y la distrofia miotónica infantil. ^(1, 5, 10)

De acuerdo a la literatura, la presentación de esta patología obedece a una obstrucción a nivel de las arterias vertebrales y/o basilares durante la cuarta a octava semana del período embrionario, lo que ocasiona un fenómeno

isquémico en tallo cerebral, con efecto disruptivo en la formación de los núcleos de los pares craneales, los cuales pueden encontrarse ausentes ó hipoplásicos. Clínicamente esto se manifiesta por alteración de la función motora ó sensitiva del par craneal afectado, que generalmente es de carácter no progresivo. ^(3, 11) El análisis neuropatológico ha demostrado presencia de gliosis, focos de necrosis y calcificaciones en el tallo cerebral y la médula espinal, cambios sugestivos de disminución de flujo sanguíneo a nivel de rombencéfalo en etapas tempranas de la embriogénesis. Los defectos en extremidades también pueden ser parcialmente explicados por este mecanismo, ya que su formación es crítica durante este mismo periodo ⁽¹²⁾.

Diversas condiciones en las que es posible documentar alteraciones del flujo sanguíneo útero-placentario (AFSUP) en etapas tempranas de la gestación se han relacionado a este padecimiento, entre ellas sangrados del primer trimestre, amenaza de aborto, abrupto placentario, hipertermia y medicamentos con efecto teratogénico. ^(1-8, 11, 12) En México se revisó una serie de 51 pacientes con diagnóstico de síndrome de Moebius, en la que 17.5% tuvieron el antecedente de amenaza de aborto, 25.4% con antecedente de ingesta durante el embarazo de medicamentos diversos entre ellos analgésicos, tranquilizantes menores, antiparasitarios e hipoglucemiantes, y en 9.8%, se documentó la presencia de enfermedad materna no especificada, no se detectaron casos familiares, ni presencia de cromosopatías. ⁽⁸⁾

En cuanto a medicamentos con probable efecto teratogénico que se han tratado de asociar al desarrollo de esta patología se encuentran talidomida, ⁽¹³⁾ metacualona, ⁽¹⁴⁾ ergotamina, ⁽¹⁵⁾ benzodiazepinas, ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ cocaína ⁽²⁰⁾ y misoprostol, este último el más estudiado de los mismos.

Misoprostol (Cytotec®) es un análogo sintético de prostaglandina E₁ desarrollado al inicio de la década de los ochentas para el tratamiento de enfermedad ácido-péptica secundaria al uso de antiinflamatorios no esteroideos. Los primeros datos sobre su actividad antisecretoria se observaron en 1982 y los primeros estudios controlados realizados en humanos acerca de sus propiedades citoprotectoras se realizaron en 1985, su uso fue aprobado en Estados Unidos en el año de 1988 por la Food and Drug Administration (FDA) en la profilaxis y tratamiento de úlcera gástrica. ⁽²¹⁾

Los efectos sistémicos de misoprostol en estudios preclínicos y clínicos durante la primera mitad de la década de los ochentas fueron parcialmente ignorados. En 1987 se realizaron las primeras investigaciones para tratar de identificar sus efectos sobre la musculatura uterina comparando su actividad contra placebo, observándose un aumento significativo en el número, duración e intensidad de las contracciones en músculo liso, así como una marcada disminución en el tiempo de aparición de sangrado transvaginal. ⁽²²⁾ La información inicial obtenida en estos reportes llevó a incluir el producto entre los medicamentos categoría X durante el embarazo y generó un enorme interés sobre su capacidad abortiva; desde entonces, la evaluación de sus propiedades farmacológicas ha sido objeto de intensa investigación. ⁽²¹⁻²³⁾

A finales de 1980 y principios de 1990 se desarrollaron los primeros ensayos para conocer su verdadera efectividad como abortivo. Las evidencias preliminares no fueron enteramente satisfactorias ya que con frecuencia se presentaban complicaciones como aborto incompleto y se observaron rangos muy amplios en la tasa de abortos inducidos, con cifras que iban del 20% al 93%; esto último quizás en relación a las dosis administradas, el intervalo

entre dosis y la vía utilizada para su administración (oral, vaginal y combinadas).⁽²⁴⁻³⁰⁾ Posteriormente el medicamento se comenzó a manejar en combinación con mifepristona (un antagonista de progesterona), logrando cifras de evacuación uterina completa cercanas al 100%.⁽³¹⁻³³⁾ Dicha efectividad, aunada a una marcada disminución en el número de complicaciones asociadas, propició que en muchos centros hospitalarios se incluyera a esta técnica como parte de los procedimientos abortivos en los que únicamente se emplean agentes farmacológicos, actualmente denominados en conjunto “abortos medicamentosos ó abortos terapéuticos”.^(34, 35)

De forma casi simultánea a la difusión de la información sobre los efectos de misoprostol durante la gestación, se publicaron los primeros trabajos acerca de su uso en forma ilegal como abortivo, llegando a convertirse en un verdadero problema de salud pública en países como Brasil, donde hasta el 70% de las pacientes ingresadas en centros hospitalarios con diagnóstico de amenaza de aborto admitieron haber consumido el medicamento para tratar de realizar interrupción del embarazo en forma intencional.^(36, 37) En respuesta, algunos países retiraron el producto del mercado con lo que se observó una dramática disminución en las tasas de admisiones hospitalarias por esta causa.⁽³⁷⁾

Como resultado del seguimiento de las pacientes que trataron sin éxito de interrumpir el embarazo mediante la administración de misoprostol, se estableció una posible asociación entre la exposición a este fármaco y malformaciones al nacimiento. Inicialmente se sospechó que el consumo del producto en forma prenatal podría relacionarse a defectos aislados de extremidades y dismorfias craneofaciales;⁽³⁸⁻⁴¹⁾ sin embargo, para 1993 en una

serie de 7 casos publicada por González y colaboradores se encontró que 4 de estos pacientes presentaban el fenotipo característico del síndrome de Moebius, llevando a este grupo a proponer a misoprostol como un nuevo teratógeno capaz de reproducir la secuencia de alteraciones en sistema nervioso central asociadas al padecimiento. ⁽⁴²⁾ Estudios posteriores de tipo casos y controles han confirmado esta relación y a la fecha se han reportado en la literatura alrededor de 120 pacientes con antecedente de consumo de misoprostol durante la gestación y síndrome de Moebius. ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾

Al parecer, el efecto teratogénico de misoprostol está en relación a su capacidad de alterar el aporte sanguíneo útero-placentario mediante un aumento en la frecuencia y duración de las contracciones uterinas, con disminución secundaria del flujo placentario efectivo y el consecuente efecto disruptivo sobre los núcleos en formación de los pares craneales en tallo cerebral. ⁽²¹⁾ Hasta el momento no se han encontrado diferencias clínicas significativas entre pacientes con síndrome de Moebius secundario a uso de misoprostol y aquellos debidos a cualquier otra causa. ⁽⁴⁴⁾

En nuestro país el aborto es permitido solamente en caso de violación, cuando por complicaciones del embarazo se pone en riesgo la vida de la madre y en caso de comprobarse la presencia de malformaciones en el producto antes de la semana 20 del embarazo. ^(46, 47) No obstante, el aborto ilegal continúa siendo una práctica común y misoprostol puede representar uno de los métodos más utilizados. A pesar de que no se cuenta con estadísticas confiables sobre este fenómeno, creemos que la frecuencia de su uso podría ser similar al documentado en otros países de América Latina. ^(36, 37)

JUSTIFICACIÓN:

El síndrome de Moebius es un padecimiento raro, con alrededor de 450 casos reportados en la literatura mundial, ^(1, 42-45) en México sólo existe un estudio publicado en 1988 por Cardona y colaboradores, enfocado a describir el espectro de manifestaciones clínicas y su variabilidad en cuanto al fenotipo en 51 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.⁽⁸⁾ Sin embargo, los factores de riesgo involucrados en su desarrollo sólo se abordaron en forma parcial y ninguno de los antecedentes referidos en dicha serie tuvo un peso suficiente para considerarlo como factor decisivo para el desarrollo de las manifestaciones clínicas de esta patología.

A nuestro conocimiento no se ha realizado ningún otro estudio que busque responder estas interrogantes, por lo que consideramos que el presente, además de generar nuevos datos sobre el cuadro clínico, diagnóstico y manejo de estos pacientes, aportará información valiosa relacionada a la identificación de los factores de riesgo en nuestra población.

OBJETIVOS GENERALES:

1. Describir los antecedentes prenatales y perinatales de los pacientes con el diagnóstico de síndrome de Moebius.
2. Describir las características clínicas de los pacientes con síndrome de Moebius.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Identificar los posibles agentes etiológicos involucrados en el desarrollo de síndrome de Moebius en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Describir los pares craneales afectados en los pacientes con diagnóstico de síndrome de Moebius.
3. Describir el patrón de dismorfias craneofaciales y las malformaciones asociadas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Moebius.
4. Documentar los diagnósticos agregados en los pacientes con el padecimiento.
5. Describir los patrones de herencia en esta población.

HIPOTESIS:

Los antecedentes prenatales relacionados con disrupción vascular, en particular el uso de misoprostol con fines abortivos, están presentes en los pacientes con síndrome de Moebius.

MATERIAL Y MÉTODOS:

TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes atendidos por el servicio de Genética en los últimos 10 años, con el diagnóstico clínico de síndrome de Moebius.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Tener hoja de historia clínica de primera vez dentro del expediente, elaborada por parte del servicio de Genética.
2. Presencia de parálisis combinada del VI y VII pares craneales.
3. La parálisis del nervio facial deberá ser confirmada mediante neuronografía del nervio facial que demuestre compromiso total (parálisis) ó parcial (paresia), unilateral ó bilateral del nervio facial.
4. Se determinará presencia de parálisis del nervio motor ocular externo cuando a opinión del médico genetista se haya observado compromiso en la abducción unilateral ó bilateral del globo ocular durante la exploración física.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Se excluyeron aquellos pacientes que inicialmente se diagnosticaron como probable síndrome de Moebius, pero que durante el seguimiento se observó que correspondieron a otras entidades patológicas.

METODOLOGÍA:

- Se obtuvieron los registros de los pacientes atendidos en la consulta externa de Genética en los últimos 10 años (1995-2005), con el diagnóstico clínico de síndrome de Moebius.
- Se revisaron los expedientes y se recolectaron los antecedentes prenatales y perinatales de la historia clínica de genética, haciendo énfasis en la captación de los datos relacionados con evolución de embarazo como historial de amenaza de aborto, presencia de sangrados, sufrimiento fetal, uso de medicamentos y/o exposición a teratógenos, así como patología materna asociada (Ver hoja de recolección de datos en el anexo I).
- Se realizó descripción detallada del cuadro clínico, incluyendo la presencia de dismorfias faciales, oromandibulares y de extremidades, así como la presencia de malformaciones asociadas.
- Se describieron los hallazgos en los estudios de neurofisiología y de los estudios de gabinete particularmente de imagenología.
- Se realizó análisis estadístico de los datos obtenidos mediante el programa SPSS 12.0 (Statistical Package for the Social Sciences), comparando las variables cualitativas de cada subgrupo mediante las pruebas de Chi cuadrada y exacta de Fisher.

RESULTADOS:

Se recabaron 50 números de filiación con el diagnóstico de síndrome de Moebius del registro de pacientes en el departamento de Genética del Instituto Nacional de Pediatría, 2 pacientes no pudieron ser incluidos debido a que en ellos no fue posible demostrar alteración del nervio facial, el primero por pérdida de seguimiento y el segundo por presentar estudio electrofisiológico normal; tres pacientes se excluyeron por corresponder a otros diagnósticos como facio-audio-sinfalangismo, distrofia muscular congénita y un caso con denervación del nervio facial de hemicara izquierda de instalación postnatal. Se analizaron los 45 expedientes restantes agregando la información en la hoja de recolección de datos.

La muestra incluyó un total de 23 individuos masculinos (51%) y 22 femeninos. (49%) El análisis de los árboles genealógicos descartó la presencia de casos familiares ó con antecedente de consanguinidad.

Las edades de primer contacto de los pacientes variaron de recién nacido a los 6 años con 7 meses de edad. En algunos sujetos la sospecha diagnóstica se estableció desde la etapa neonatal (n =5), aunque en la mayor parte de los casos esta se efectuó entre el primer y tercer mes de vida extrauterina (n =23) representando el 51% de la serie. El tiempo promedio de seguimiento por parte del servicio de genética fue de 49 meses.

Los pacientes acudieron de diversas regiones del país para su atención, con un total de 19 (43%) provenientes del Distrito Federal, 16 (36%) del

Estado de México, 3 (7%) de Veracruz, 2 (4%) de Oaxaca y sólo un paciente proveniente de los Estados de Michoacán, Chiapas, Guanajuato, Morelos y San Luis Potosí, respectivamente.

Las edades maternas fluctuaron entre los 16 y 42 años de edad, con un promedio de 24.5 años al momento del parto. Al dividir por grupos de edad se observó que 56% se ubicaron entre los 16 y 24 años y únicamente 3 (7%) se reportaron con edad materna avanzada. Se observaron dos casos con antecedente de enfermedad materna, una con cuadro de crisis convulsivas no especificadas y otra con cuadro de depresión mayor. No se detectaron casos con antecedente de hipertensión arterial, diabetes gestacional ó adicciones a drogas y/o medicamentos. Las edades paternas variaron de los 17 a los 59 años, con un promedio de 28.7 años. Agrupando por edades se encontró que el 60% se ubicaban entre los 20 y 29 años. En este grupo tampoco se identificaron patologías relacionadas al cuadro clínico de los pacientes.

Se documentaron 23 embarazos (51%) normoevolutivos y 22 (49%) con antecedente de eventos adversos de importancia, estos últimos se dividieron en tres subgrupos, el primero correspondiente a los casos con AFSUP de causa obstétrica, un segundo subgrupo correspondiente a pacientes que intentaron interrumpir el embarazo mediante el uso de misoprostol y un tercero con historial de consumo de productos naturistas también con fines abortivos. (Anexo II).

Se identificaron 10 pacientes (22%) dentro del primer subgrupo, 2 de ellas presentaron amenaza de aborto manifestada por dolor y aumento de la frecuencia de las contracciones uterinas, pero sin evidencia de sangrado; el

primero ocurrió en forma espontánea y el segundo fue precipitado por una infección de vías urinarias. Se refirió el antecedente de sangrado moderado a severo del primer trimestre en 8 casos (18%), 5 ocurrieron de forma espontánea sin ninguna causa aparente y sin manifestaciones clínicas agregadas; en el resto el sangrado se presentó aunado a alteraciones placentarias como desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, placenta previa y un caso con antecedente de hematoma subcorial e isquemia placentaria, esta paciente además fue sometida a apendicectomía durante el segundo mes de gestación.

En el segundo subgrupo se identificaron 8 pacientes (18%) que utilizaron misoprostol en dosis que variaron de los 600 mcg (tres tabletas de 200mcg) a los 5600 mcg (un frasco completo); todas las pacientes utilizaron el medicamento con fines abortivos, excepto una en la que se administró bajo indicación médica para la profilaxis de úlcera gástrica (caso # 12), sin control concomitante de fertilidad durante el tratamiento. (Tabla 1)

En el tercer subgrupo se observaron 4 pacientes que refirieron el consumo de productos naturistas utilizados popularmente como abortivos, 3 de los cuales utilizaron la preparación conocida como té de zoapatle (*Montanoa tomentosa*) en periodos de tiempo que variaron de tres a quince días; en el caso restante no fue posible identificar el nombre del producto utilizado. (Tabla 1)

En forma prenatal se evidenció la presencia de alteraciones en tres de los productos, dos con polihidramnios detectados mediante ultrasonido y un producto con hidrocefalia congénita.

La gran mayoría de los afectados (n =43) fueron obtenidos a término correspondiendo al 95.5% de la muestra, sólo un caso se obtuvo prematuro (semana 36) y otro postmaduro (semana 43). Un total de 6 pacientes (13%) se reportaron con peso bajo al nacimiento, no se identificaron productos macrosómicos. 29 embarazos (64%) se resolvieron por parto eutócico y 16 (36%) por cesárea; los motivos para realización de cesárea incluyeron a 3 pacientes con sufrimiento fetal agudo, 2 con alteraciones de la presentación, 2 con desproporción céfalo-pélvica, 2 con trabajo de parto prolongado, 2 con polihidramnios y uno con por ruptura prematura de membranas secundario a placenta previa, en 4 casos la cesárea se realizó en forma iterativa.

Al nacimiento 10 pacientes (22%) presentaron datos de hipoxia perinatal, requiriendo para su manejo maniobras de reanimación, 3 de estos recién nacidos ameritaron además cuidados en incubadora con rangos de estancia hospitalaria de 2 a 20 días, solamente uno ameritó intubación orotraqueal debido a cuadro de bronconeumonía. Además se presentaron otras complicaciones aisladas en estos pacientes, como son, 2 casos con presencia de crisis convulsivas neonatales, uno con sepsis neonatal, uno con ictericia severa al que se realizó exanguineotransfusión y otro con hipotermia e hipocalcemia.

Respecto a las dismorfias craneofaciales se observó que todos los pacientes presentaron inexpresividad facial, siendo bilateral en 43 de los casos (Fotografía 1) y solamente 2 pacientes presentaron función motora residual (Fotografías 2 y 3); de la misma manera, todos los pacientes presentaron limitación en la abducción del globo ocular, bilateral en 42 de ellos y un caso con limitación unilateral, (los restantes no fueron especificados), seguidos en

frecuencia por epicanto bilateral (n =7), lagofthalmos (n =4), epiblefaron y hemangioma plano frontal (n =3), microsomía hemifacial, ptosis palpebral, epicanto inverso y pabellones faunescos (n =2) y finalmente plagiocefalia, hipertelorismo, dacriostenosis, catarata bilateral, leucocoria y hemangioma plano en filtrum (n =1). Las alteraciones oromandibulares se describieron con las siguientes frecuencias: boca en carpa (n =17), micrognatia, retrognatia e hipotrofia lingual (n =3), microstomía, paladar hendido completo, paladar hendido submucoso/úvula bífida, dientes en sierra y secuencia de Robin (n =1). (Tabla 2)

Las malformaciones de extremidades se dividieron en mayores y menores, las primeras correspondiendo a las alteraciones que comprometieron la función de la extremidad afectada y las últimas a las alteraciones que implicaron una variación anatómica, que solamente tuvo repercusiones estéticas. Un total de 38 pacientes (84.4%) se reportaron con algún tipo de malformación a nivel de extremidades, el resto se describieron con extremidades normales. 28 de estos pacientes (62%) presentaron malformaciones de tipo mayor y 21 (46%) malformaciones de tipo menor; cabe mencionar que 11 individuos mostraron malformaciones de ambos grupos y que algunos presentaron a la vez mas de una malformación. En las tablas 3 y 4 se describen las alteraciones específicas por segmentos corporales.

Otros diagnósticos efectuados durante el seguimiento de los pacientes fueron retraso psicomotor en 16 casos (36%), crisis convulsivas en 9 (20%), 2 con retraso de lenguaje aislado, 1 con fenómeno de Duane, 1 con agenesia de tiroides, 1 con acidosis tubular renal, 1 con criptorquidia bilateral, 1 con espina bífida oculta y 1 con hernia umbilical. (Tabla 5)

Se realizó neuronografía del nervio facial (VII par) a todos los pacientes, detectando 43 casos (95.5%) con presencia parálisis bilateral y 2 (4.5%) con parálisis unilateral; además 23 sujetos (51%) presentaron grados variables de compromiso en la función de otros pares craneales distintos al VI y VII, entre ellos 19 casos (42%), con alteración de los pares craneales IX, X y XII, manifestado por dificultad para la succión, ausencia de reflejo nauseoso, alteración de la mecánica de la deglución y/o reflujo gastroesofágico; 4 (9%) con alteración en la función del VIII par manifestando hipoacusia (dos pacientes en forma bilateral y dos en forma unilateral); 2 (4%) con alteración V par refiriendo alteraciones de sensibilidad en región facial; un caso con parálisis del IV par, uno con parálisis del III par y otro con alteración del II par relacionado a hipoplasia del nervio óptico. No se encontraron individuos con alteraciones en la función de los pares craneales I y XI. (Ver anexo III)

Solamente 23 pacientes contaron con estudios de neuroimagen identificando un total de 15 individuos con alteraciones estructurales de sistema nervioso central (62.5% de los estudiados); la más frecuente correspondió a atrofia corticosubcortical presente en 8 casos (33%), seguido por 4 casos (17%) con alteraciones cerebrales de tipo disgenético, además de 2 pacientes (8%) con quistes subaracnoideos (temporal y occipital respectivamente) y 1 (4%) con colpocefalia izquierda. (Tabla 6)

En 4 pacientes que fueron sometidos a escrutinio renal mediante ultrasonido no se encontraron alteraciones urogenitales. De igual manera, el único paciente evaluado mediante estudios de ecocardiografía tampoco presentó alteraciones estructurales.

El análisis citogenético fue realizado mediante técnica convencional de bandeado CTG a resoluciones de 400 a 600 bandas. Es importante mencionar que dicho estudio se solicitó únicamente a los pacientes que presentaron manifestaciones poco comunes del padecimiento ó en los que se sospechó la presencia de cromosomopatía asociada a las manifestaciones clínicas, por lo que solamente 14 casos representando el 31% de la serie fueron analizados. Todos los pacientes concordaron en cuanto a género y complemento sexocromosómico y en ninguno de los casos se encontró la presencia de alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales.

No se encontraron diferencias clínicas significativas en el patrón de dismorfias, compromiso en pares craneales, malformaciones en extremidades, ó malformaciones sistémicas al comparar los casos con antecedentes adversos prenatales (AFSUP, misoprostol y zoapatle) contra los casos que presentaron embarazo normoevolutivo.

TABLA 1: EXPOSICIÓN A TERATÓGENOS.

PACIENTE	TERATÓGENO	DOSIS / VÍA	DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN
# 1	Misoprostol	400 mcg VO	1 tableta* c/12 horas
		400 mcg VV	1 tableta* c/12 horas
# 2	Zoapatle (<i>Montanoa tomentosa</i>)	No especificada VO	No especificado
# 3	Misoprostol	800 mcg. VO	1 tableta* c/hora
# 5	Zoapatle	No especificada VO	3 tazas por 15 días
# 6	Misoprostol	No especificadas	No especificado
# 9	Misoprostol	600 mcg. VO	1 tableta* c/8 horas
		200 mcg. VV	Dosis única
# 12	Misoprostol	5600 mcg. VO	1 tableta* c/12 horas Por 14 días
# 16	Misoprostol	600 mcg. VO	1 tableta* c/8 horas
# 17	Zoapatle	4 tazas VO	No especificado
# 18	Misoprostol	2000 mcg. VO	Tres días
		200 mcg. VV	
# 21	Misoprostol	No especificadas	No especificado
# 32	Té no especificado	No especificadas	No especificado

* = Presentación de 200 microgramos. VO = Vía oral. VV = Vía vaginal.

TABLA 2: DISMORFIAS CRANEOFACIALES Y OROMANDIBULARES.

DISMORFIA	NÚMERO DE CASOS	%
Inexpresividad facial		
• Bilateral	43	95
• Unilateral	2	5
Estrabismo		
• Bilateral	42	93
• Unilateral	1	2
• No especificado	2	5
Boca en carpa	17	38
Epicanto bilateral	7	16
Lagofthalmos	4	9
Hemangioma plano	4	9
Epiblefaron	3	7
Hipotrofia lingual	3	7
Micrognatia	3	7
Retrognatia	3	7
Microsomia hemifacial	2	4
Pabellones faunescos	2	4
Ptosis palpebral	2	4
Epicanto inverso	2	4
Plagiocefalia	1	2
Hipertelorismo	1	2
Microstomia	1	2
Paladar duro hendido	1	2
PHS/Úvula bifida	1	2
Secuencia de Robin	1	2
Dientes en sierra	1	2

TABLA 3: MALFORMACIONES EN MIEMBROS TORACICOS.

DEFECTOS MAYORES	NÚMERO DE CASOS	%
Defecto transversal terminal		
• Bilateral	4	9
• Unilateral derecho	2	4
Secuencia de Poland		
• Izquierda	2	4
• Derecha	2	4
Polidactilia postaxial	1	2
DEFECTOS MENORES	NÚMERO DE CASOS	%
Pliegue transversal		
• Bilateral	4	9
• Unilateral	3	7
Pliegues palmares aberrantes	7	16
Sindactilia cutánea	5	11
Clinodactilia del 5° dedo	4	9
Hipoplasia ungüeal en manos	4	9
Braquidactilia	3	7

TABLA 4: MALFORMACIONES EN MIEMBROS PÉLVICOS.

DEFECTOS MAYORES	NÚMERO DE CASOS	%
Pie equinovaro		
• Bilateral	12	27
• Unilateral		
- Derecho	5	11
- Izquierdo	3	7
Luxación congénita de cadera		
• Bilateral	4	9
• Unilateral	2	4
Defecto transversal terminal bilateral	1	2
DEFECTOS MENORES		
Hipoplasia ungueal en pies	2	4
Genu recurvatum	1	2
Hoyuelos de tracción rotulianos	1	2

TABLA 5: DIAGNOSTICOS AGREGADOS.

ALTERACIÓN	NÚMERO DE CASOS	%
Retraso psicomotor	16	36
Crisis convulsivas	9	20
• Neonatales	2	4
• Mioclónicas	2	4
• Parciales complejas	2	4
• Parciales simples	1	2
• Generalizadas	1	2
• Síndrome de West	1	2
Retraso de lenguaje aislado	2	4
Fenómeno de Duane	1	2
Hipotiroidismo/Agenesia de tiroides	1	2
Hernia umbilical	1	2
Criptorquidia bilateral	1	2
Acidosis tubular renal	1	2
Espina bífida lumbar	1	2

TABLA 6: MALFORMACIONES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

PACIENTE	DESCRIPCIÓN DE LA ALTERACION
# 5	Disgenesia cerebral: Megacisterna magna e hipoplasia de cuerpo calloso.
# 9	Disgenesia cerebral: Paquigiria frontal bilateral
#10	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 11	Quiste subaracnoideo temporal.
# 14	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 16	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 18	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 19	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 22	Disgenesia cerebral: Hidrocefalia congénita, agenesia de cuerpo calloso, holoprosencefalia semilobar, polimicrogria, malformación de Chiari tipo I.
# 25	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 27	Colpocefalia.
# 31	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 32	Atrofia cortico-subcortical aislada.
# 35	Disgenesia cerebral: Hidrocefalia congénita y holoprosencefalia lobar.
# 44	Quiste subaracnoideo occipital.

PACIENTE CON PARÁLISIS BILATERAL DEL VI PAR CRANEAL



Fotografía 1

Fotografía 1: Paciente con parálisis bilateral del VI y VII par craneal, nótese la típica facies inexpresiva que semeja un rostro en máscara, también se observan fisuras palpebrales alargadas y boca en carpa.

PACIENTE CON PARÁLISIS UNILATERAL DEL VI PAR CRANEAL



Fotografía 2

Fotografía 3

Fotos 2 y 3: Paciente con parálisis unilateral del VI par craneal, nótese en la fotografía de la izquierda como ambos ojos centran la fuente luminosa y como en la fotografía 3 el paciente presenta incapacidad para realizar abducción externa del ojo derecho.

EMBRIOPATÍA POR MISOPROSTOL

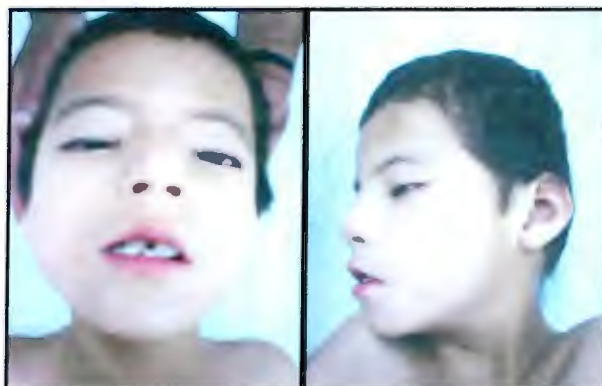


Fotografía 4

Fotografía 5

Fotografías 4 y 5: Paciente con antecedente de exposición prenatal a misoprostol, nótese que presenta el fenotipo característico del síndrome de Moebius, además de pie equinvaro derecho.

EMBRIOPATÍA POR *MONTANOA TOMENTOSA*



Fotografía 6

Fotografía 7

Fotos 6 y 7: Paciente con antecedente de exposición a zoapatle (*Montanoa tomentosa*), este paciente presentó disgenesia cerebral y retraso psicomotor.

PACIENTES CON DISGENESIA CEREBRAL

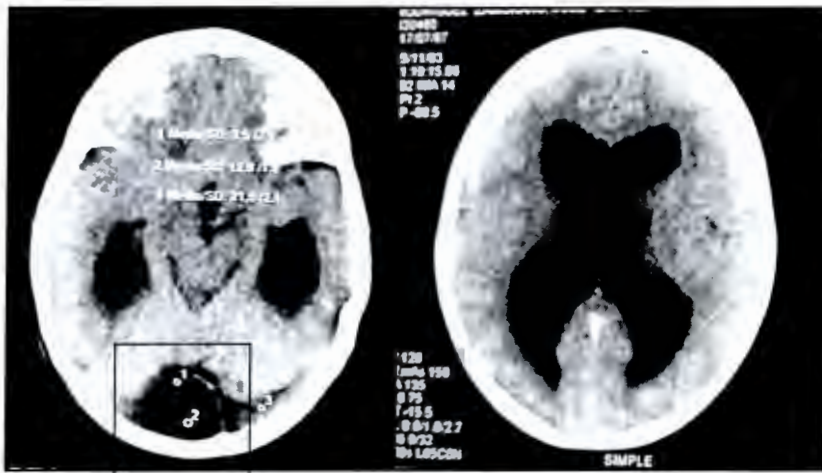


Imagen 1

Imagen 2

Imágenes 1 y 2: Paciente con megacisterna magna (recuadro) e hipoplasia de cuerpo calloso.

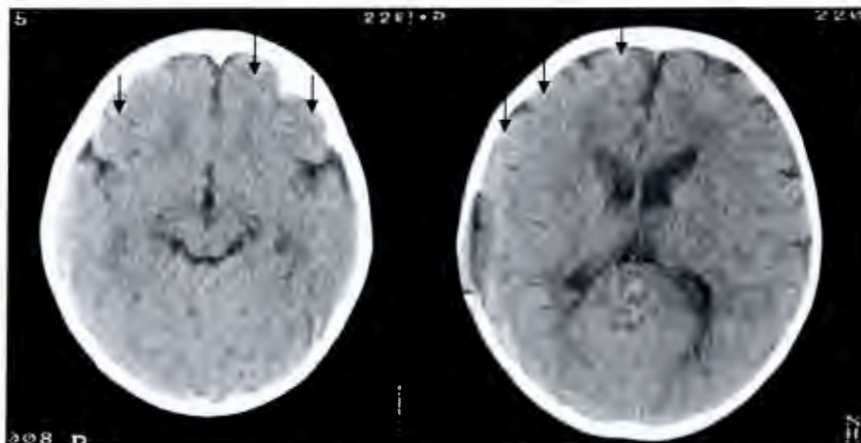


Imagen 3

Imagen 4

Imágenes 3 y 4: Paciente con datos de paquigiria frontal bilateral (flechas).

PACIENTES CON DISGENESIA CEREBRAL

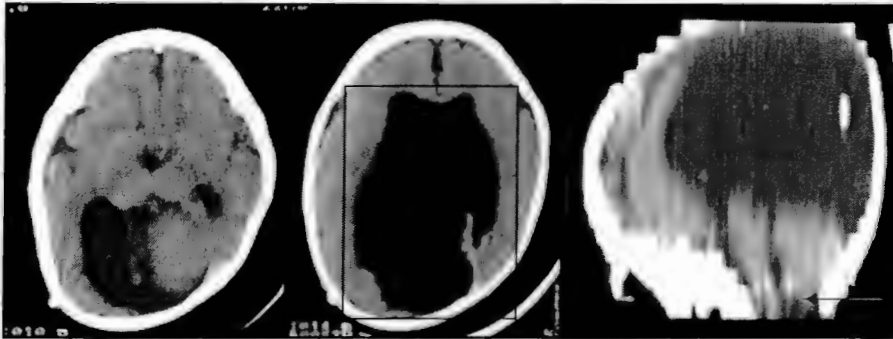


Imagen 5

Imagen 6

Imagen 7

Imágenes 5-7: Paciente con hidrocefalia congénita, holoprosencefalia semilobar (recuadro), agenesia de cuerpo calloso (flecha azul) y malformación de Chiari (flecha roja).

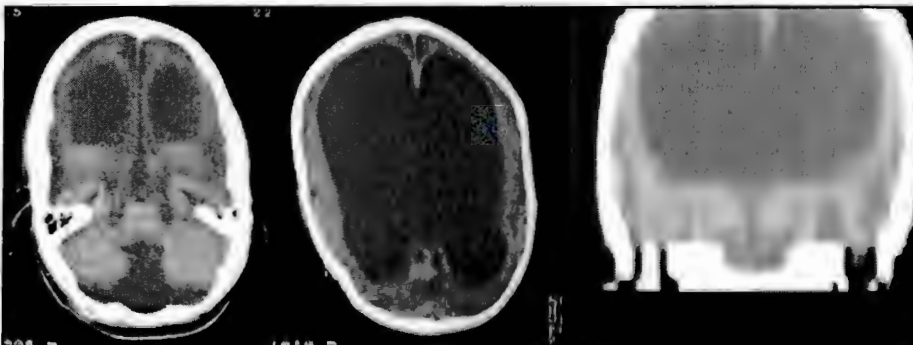


Imagen 8

Imagen 9

Imagen 10

Imágenes 8-10: Paciente con antecedente de hidrocefalia congénita *exvacuo* holoprosencefalia lobar.

DISCUSIÓN:

A) DE LOS ANTECEDENTES PRENATALES Y PERINATALES.

En el presente estudio no se observaron diferencias en cuanto al sexo de los afectados, observando 23 pacientes masculinos y 22 femeninos, este dato concuerda con la frecuencia reportada de aproximadamente 1:1 en otras series de pacientes con síndrome de Moebius. ^(5, 8, 43, 44, 48) Los lugares de origen de los pacientes correspondieron adecuadamente con la población de pacientes atendida regularmente en el INP, los cuales provienen principalmente del área urbana del Distrito Federal y Estado de México, así como de hospitales ubicados en las zonas Centro y Sureste del país.

Ninguno de los progenitores manifestó padecer patologías de importancia, ni se documentaron casos en los que se pudiera sospechar un patrón de herencia en particular. Estos datos coinciden con lo descrito acerca de este padecimiento, ya que se ha observado que la gran mayoría corresponden a casos esporádicos y con menor frecuencia reportes de familias afectadas con un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. ^(5, 6) Algunos autores han calculado el riesgo de recurrencia en aproximadamente 2% si se toma en cuenta como criterio de diagnóstico la combinación de alteraciones en la función de pares craneales aunado a defectos en extremidades. ⁽¹⁾

En cuanto a los antecedentes gestacionales se observó que el 51% de los casos presentaron una evolución normal del embarazo. Es probable que la información vertida en los expedientes no necesariamente refleje lo que ocurrió durante el embarazo, debido a historias clínicas con interrogatorios

deficientes, desconocimiento de la historia del embarazo por parte de las pacientes, acceso deficiente a servicios obstétricos de calidad con incapacidad para documentar complicaciones gestacionales en forma precisa y/o simplemente falta de cooperación de los padres durante la realización del interrogatorio, ocultando los antecedentes asociados con la ingesta de medicamentos, drogas o abortivos.

Por otra parte, se identificaron 22 pacientes con antecedente de eventos adversos durante la etapa gestacional; un primer subgrupo constituido por 10 casos que en forma espontánea presentaron AFSUP de causa obstétrica y dos subgrupos con antecedente de exposición prenatal a agentes abortivos. La mayoría de los antecedentes adversos en cada subgrupo se apegan consistentemente al modelo de daño isquémico en tallo cerebral de pacientes con síndrome de Moebius, sin embargo, en la actualidad no existe evidencia acerca de la duración en horas del evento isquémico, la magnitud del sangrado ó la dosis mínima de los diversos teratógenos, que son necesarios para que se genere daño irreversible a nivel de núcleos de los pares craneales, aunque se ha observado que parece existir un incremento en la susceptibilidad para que esto ocurra si el factor involucrado actúa alrededor de la semanas 4 a 8 de la embriogénesis. ^(1, 5-8)

Diversos medicamentos con posible efecto teratogénico en el embrión se han asociado a síndrome de Moebius, entre los más importantes figuran talidomida, metacualona, benzodiazepinas, ergotamina, cocaína y misoprostol, siendo este último el único que en realidad ha demostrado una causalidad importante en estudios comparativos. El resto de estos productos se han descrito en casos aislados y aunque su efecto se ha tratado de relacionar a

actividad vasoconstrictora, a la fecha no existen estudios en seres humanos ni animales que validen dichas observaciones. ^(13-21, 49, 50) La dosis mínima necesaria de misoprostol para generar malformaciones se desconoce, aunque existen reportes de ingesta de dosis de 200 mcg relacionadas a la aparición de manifestaciones. ^(44, 45) En nuestra serie la menor dosis utilizada fue de 3 tabletas de 200 mcg cada una, administradas en un lapso de 24 horas; la dosis máxima fue de 5600 mcg (28 tabletas) administradas durante 14 días y en 2 casos no estaba especificada la dosis ni duración de la exposición. Es necesario mencionar que todos los casos con antecedente de administración de misoprostol durante el embarazo se consignaron del año 2000 al 2005, esto puede indicar un incremento en la frecuencia de su utilización, debido principalmente a la difusión de la información sobre su capacidad abortiva en nuestra población.

Los casos asociados a ingesta de productos naturistas representan una parte interesante de los datos obtenidos en este estudio. Es bien conocido que a través del tiempo, diferentes culturas han empleado métodos para control de la fertilidad; en el caso de nuestro país el uso del té conocido como zoapatle (proveniente del Náhuatl *cihuatl*, que significa mujer y *patli* que significa remedio), se remonta a la época precolombina. Las propiedades uterotónicas de esta planta se empleaban en la elaboración de remedios con diversos fines, entre ellos inducción de menstruación, inducción de trabajo de parto, control de hemorragia postparto, atonía uterina y como agente abortivo. ⁽⁵¹⁻⁵³⁾ Su hábitat se localiza principalmente en zonas altas de la altiplanicie mexicana, así como bosques de los estados de Guerrero, Michoacán y Oaxaca; la preparación tradicional se obtiene mediante la cocción en agua de la hoja seca y es administrada por vía oral.

Desde hace más de dos décadas las propiedades farmacológicas del zoapatle se han estudiado ampliamente en el Instituto Mexicano del Seguro Social y otros centros relacionados. ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ En dichas investigaciones se observó un importante aumento *in vitro* de la contractilidad de músculo uterino de ratas y cobayos al ser expuestos al extracto crudo acuoso de zoapatle (ZACE), del que se han logrado aislar al menos 15 compuestos con efectos biológicos provenientes de alrededor de 20 especies de *Montanoa* estudiadas.

Al parecer los efectos del ZACE no tienen relación con oxitocina, ni con la vía de las prostaglandinas, de hecho el mecanismo preciso de acción es aún desconocido. Dentro de los compuestos identificados de mayor importancia se encuentran los derivados del oxepano diterpenoide (zopatanol y montanol) así como los derivados del caureno (ácidos cauradienoico, caurenoico y monoginoico). La mayoría de estos productos han demostrado actividad sobre contracción uterina en animales, especialmente el metabolito en forma de éster metílico del ácido cauradienoico (EMAC). ⁽⁵⁷⁾

En 1979 Landgren comparó los efectos de un grupo de 6 mujeres embarazadas tratadas con infusiones orales preparadas con un gramo de hojas secas de zoapatle, contra un grupo de igual número de mujeres pareadas por edad, pero manejado únicamente con téis comerciales, dos días previos a la realización de legrado por aspiración. Todas las pacientes del primer grupo presentaron un aumento significativo de la frecuencia de contractilidad uterina, dilatación del cuello uterino e inclusive en 4 de ellas se presentó sangrado transvaginal. Ninguna presentó reacciones adversas ni manifestaciones sistémicas de importancia. ⁽⁵⁸⁾ De acuerdo con la información anterior, consideramos que la actividad de zoapatle sobre la contractilidad

uterina tanto en animales como en seres humanos se ajusta adecuadamente al modelo de daño isquémico observado en el síndrome de Moebius, al cual proponemos como un nuevo teratógeno nunca antes descrito en relación a este padecimiento. No obstante, será necesario efectuar otros estudios para confirmar dicha relación y para la identificación precisa de los derivados de zoapatle que intervienen en el desarrollo de esta patología.

En esta serie no se encontraron diferencias entre las manifestaciones clínicas de los pacientes al compararse entre los subgrupos de riesgo, concordando con el único estudio en la literatura que evalúa pacientes con síndrome de Moebius expuestos y no expuestos a misoprostol. ⁽⁴⁴⁾

B) DE LAS MALFORMACIONES ASOCIADAS Y DIAGNOSTICOS AGREGADOS.

El tipo y frecuencia de las dismorfias craneofaciales y oromandibulares presentes en esta serie de pacientes concuerdan con lo informado en las descripciones clínicas existentes acerca del síndrome de Moebius. ⁽¹⁻⁸⁾

De la misma manera los defectos en extremidades correspondieron adecuadamente con los tipos de malformaciones descritas en este padecimiento. Sin embargo, en el caso de las malformaciones mayores se observaron cifras muy por arriba de lo esperado, ya que habitualmente las frecuencias en otras series van del 10 al 30%. ^(5, 10) Con respecto a los diagnósticos agregados se detectó la presencia de retraso psicomotor en 36%

de los casos, cifra similar a lo reportado en esta patología, donde generalmente los porcentajes se sitúan entre el 10 y el 50%.⁽⁴⁴⁾

Asimismo, se observaron 9 pacientes (20.5%) con presencia de crisis convulsivas, es importante mencionar que este dato se ha reportado en forma extraordinaria como parte de esta enfermedad; por ejemplo Johanson⁽⁵⁹⁾ reporta solamente un sujeto de 25 pacientes con síndrome de Moebius y rasgos autistas, el tipo de crisis en ese individuo se reportó como inespecífico; y en las series descritas por Pastuszak, Verzijl y Miller,^(44, 3, 10) que valoraron a 96, 37 y 18 pacientes respectivamente, no se mencionan casos con dicha característica. Cabe destacar que el porcentaje más alto en la literatura (13.7%) se reportó en esta misma institución⁽⁸⁾, aunque no se refiere el tipo específico de crisis involucradas. En nuestro estudio se encontraron 9 pacientes (20%) con antecedente de crisis convulsivas, a nuestro conocimiento ninguno de los subtipos enumerados han sido descritos previamente. (Tabla 4)

C) DE LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE.

La mayor parte de los casos estudiados mediante electrofisiología se ajustaron al patrón descrito de alteraciones en pares craneales en síndrome de Moebius. La opinión actual es que el rombencéfalo es el área cerebral más susceptible a daño ocasionado por disminución del flujo sanguíneo, de hecho en este padecimiento es raro encontrar alteración de pares craneales altos (I y II) y es frecuente encontrar alteración de aquellos que tienen su origen a nivel de tallo, esto quizás relacionado a susceptibilidad a hipoxia de las neuronas destinadas a formar los núcleos de los pares craneales.^(3, 4, 11, 12, 60)

Lo anterior es de vital importancia para comprender la constelación de manifestaciones clínicas relacionadas al síndrome de Moebius, el cual se debe considerar como un padecimiento con susceptibilidad a daño del tallo cerebral, que generalmente cursa con alteraciones de los pares VI y VII, pero en el que también se pueden afectar el resto de los pares craneales dependiendo de la magnitud del proceso isquémico, principalmente, los que intervienen en el control de deglución, como se observa en nuestra serie 19 casos (43%) presentaron grados variables de dificultad para la succión, una de las principales causas de morbilidad en estos pacientes. A la fecha se ha descrito el involucro de todos los nervios craneales, aunque es muy raro encontrar alteraciones en los pares craneales I, II y XI. ^(1-7, 61-66) Llama la atención un paciente con hipoplasia de nervio óptico, característica reportada anteriormente por Verzijl; ⁽³⁾ por lo que este representaría el segundo caso con esta alteración descrito en la literatura.

El análisis de alteraciones a nivel de sistema nervioso central generó algunos de los hallazgos mas importantes en esta serie, ya que fue posible identificar a 15 pacientes (33% del total y 62.5% de los estudiados mediante imagenología) con algún tipo de alteración estructural, la más frecuente correspondió a atrofia cortical, dato ampliamente reportado en la literatura en pacientes con síndrome de Moebius. ⁽¹¹⁻¹²⁾ Sorpresivamente también se detectaron 4 casos con datos de disgenesia cerebral, información sumamente interesante ya son escasos los reportes de pacientes con alteraciones cerebrales de este tipo y síndrome de Moebius. ^(59, 66, 71) En el caso del paciente # 5 se observó la presencia de hipoplasia de cuerpo calloso y megacisterna magna, ambas características reportadas con anterioridad en dos pacientes distintos por Criado y Yaris. ^(66, 70) El paciente # 9 presentó paquigiria frontal bilateral,

esta alteración corresponde al grupo de alteraciones de tipo disgenético conocido como heterotopias, Fontenelle ⁽⁷¹⁾ reportó un paciente con datos de heterotopia de localización subependimaria, sin embargo en ese paciente la corteza frontal se describió sin alteraciones de importancia. El paciente # 22 presentó el cuadro mas florido entre las alteraciones de SNC descritas en esta serie, esta paciente de sexo femenino presentó hidrocefalia congénita, agenesia de cuerpo caloso, polimicrogiria, holoprosencefalia lobar y malformación de Chiari tipo I, las tres primeras características con un solo reporte en la literatura ^(59, 71) y las últimas dos nunca anteriormente descritas. Finalmente el paciente 34 presentó hidrocefalia congénita y holoprosencefalia semilobar. (Ver fotografías en las páginas 36 y 37). Con lo anterior se expande notablemente el fenotipo cerebral que puede encontrarse como parte de esta patología, ya que hasta el momento de la realización de este trabajo las alteraciones de sistema nervioso central de los pacientes con síndrome de Moebius se habían manejado como alteraciones aisladas de tallo cerebral.

Es bien conocido que diversas alteraciones estructurales en los cromosomas 3 y 13 pueden presentarse en pacientes con síndrome de Moebius, ⁽⁷²⁻⁷⁵⁾ sin embargo en nuestra casuística y en el estudio realizado por Cardona en esta institución no se documentaron alteraciones de este tipo. Lo que señala que en nuestra población estos factores son de importancia menor en el desarrollo de esta patología.

CONCLUSIONES:

1. El síndrome de Moebius es un padecimiento raro, sumamente heterogéneo, que tiene como causa diversos factores genéticos y ambientales. Es probable que muchos de estos casos representen en realidad distintas entidades nosológicas, de las que se distingue un primer grupo relacionado a eventos disruptivos vasculares de etiología multifactorial, un segundo formado por los individuos con un importante componente genético, como en el caso de los pacientes con cromosopatías ó con historia familiar positiva y finalmente los pacientes con antecedente de exposición a medicamentos y/o productos con efecto teratogénico, los cuales representan en realidad un grupo de embriopatías y corresponden a fenocopias del padecimiento.

2. El presente estudio contribuye notablemente a la delineación fenotípica de esta enfermedad; en primer lugar en cuanto al patrón de alteraciones que puede encontrarse en estos pacientes a nivel de pares craneales, donde observamos que en un porcentaje importante pueden afectarse pares distintos al VI y VII, entre los que destaca el segundo caso reportado en la literatura de síndrome de Moebius con hipoplasia de nervio óptico. Además, se logró identificar malformaciones en sistema nervioso central de tipo disgenético (algunas de ellas nunca antes reportadas), indicando que este tipo de lesiones pueden presentarse en una parte sustancial de pacientes con esta patología.

3. Importantes también, fueron las observaciones realizadas con respecto a la identificación de los factores etiológicos asociados al desarrollo de síndrome de Moebius en nuestra población, concretamente en el reconocimiento de

casos con antecedente de consumo de misoprostol con fines abortivos y la identificación de una posible asociación entre este padecimiento y el consumo de *Montanoa tomentosa* durante la gestación, producto naturista con una fuerte plausibilidad biológica en relación al mecanismo disruptivo vascular implicado en el desarrollo de esta patología, al que proponemos como un nuevo teratógeno nunca antes descrito en esta enfermedad.

4. Los datos recabados durante la realización del presente demuestran un incremento en el número de casos de síndrome de Moebius originados por la ingestión de misoprostol con fines abortivos, problemática que debe ser abordada por parte de las autoridades sanitarias favoreciendo la difusión de la información sobre los efectos adversos de este producto en la mujer embarazada y el embrión en formación; además de llevar a cabo una regulación más estricta para su venta y distribución.

5. Los pacientes con síndrome de Moebius deben de valorarse en forma integral realizando historia clínica y exploración física dirigidas, complementadas con valoración de coeficiente intelectual, estudios de gabinete electrofisiológicos y de neuroimagen que evalúen tanto el compromiso de la función de los pares craneales, como la estructura de sistema nervioso central. Asimismo, en todos los casos debe realizarse seguimiento por parte de los especialistas familiarizados con el manejo de estos pacientes (Genética, Neurología, Salud mental, Oftalmología, Ortopedia, Cirugía y Rehabilitación) a fin de lograr un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Terzis JK, Noah EM. Mobius and Mobius-like patients: etiology, diagnosis, and treatment options. *Clin Plast Surg.* 2002 Oct; 29(4):497-514.
2. Cronemberger MF, de Castro Moreira JB, Brunoni D, Mendonca TS, Alvarenga EH, Rizzo AM, Diogo SM. Ocular and clinical manifestations of Mobius' syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001 May-Jun; 38(3):156-62
3. Verzijl HT, van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW. Mobius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology.* 2003 Aug 12; 61(3):327-33.
4. Pedraza S, Gamez J, Rovira A, Zamora A, Grive E, Raguer N, Rusalleda J. MRI findings in Mobius syndrome: correlation with clinical features. *Neurology.* 2000 Oct 10; 55(7):1058-60.
5. Kumar D. Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1990 Feb; 27(2):122-6.
6. Legum C, Godel V, Nemet P. Heterogeneity and pleiotropism in the Moebius syndrome. *Clin Genet.* 1981 Oct; 20(4):254-9.
7. Rubinstein AE, Lovelace RE, Behrens MM, Weisberg LA. Moebius syndrome in Kallmann syndrome. *Arch Neurol.* 1975 Jul; 32(7):480-2.

8. Cardona M, Carnevale A, Del Castillo V. Variabilidad clínica en el síndrome de Moebius. *Acta Pediátr Mex.* 1988; 9(1):12-6.
9. Stromland K, Sjogreen L, Miller M, Gillberg C, Wentz E, Johansson M, Nylen O, Danielsson A, Jacobsson C, Andersson J, Fernell E. Mobius sequence a Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 6(1):35-45.
10. Miller MT, Ray V, Owens P, Chen F. Mobius and Mobius-like syndromes (TTV-OFM, OMLH). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989 Jul-Aug; 26(4):176-88.
11. Peleg D, Nelson GM, Williamson RA, Widness JA. Expanded Mobius syndrome. *Pediatr Neurol.* 2001 Apr; 24(4):306-9.
12. Lammens M, Moerman P, Fryns JP, Schroder JM, Spinnewyn D, Casaer P, Dom R. Neuropathological findings in Moebius syndrome. *Clin Genet.* 1998 Aug; 54(2):136-41.
13. Elsayh NI. Moebius syndrome associated with the mother taking thalidomide during gestation. *Plast Reconstr Surg* 1973; 51:93-5.
14. Sudarshan A, Goldie WD. The spectrum of congenital facial diplegia (Moebius syndrome). *Pediatr Neurol.* 1985 May-Jun; 1(3):180-4.

15. Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Mobius sequence: additional clinical observation. *J Child Neurol.* 2004 May; 19(5):398.
16. Courtens W, Vamos E, Hainaut M, Vergauwen P. Moebius syndrome in an infant exposed in utero to benzodiazepines. *J Pediatr.* 1992 Nov; 121(5 Pt 1):833-4.
17. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J, Conradi J. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987 Jan; 1:108-109.
18. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A: The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn. *Neuropediatrics* 1992; 23:18-23.
19. Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A: Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines: a prospective study. *Neuropediatrics* 1992; 23:60-67.
20. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Mobius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol.* 2005 Apr; 32(4):285-7.
21. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse, and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Feb;59(2):128-40.

22. Rabe T, Basse H, Thuro H, Kiesel L, Runnebaum B. Effect of the PGE1 methyl analog misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987 May; 47(5):324-31.
23. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4; 344(1):38-47.
24. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
25. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17:332-336.
26. Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101:968-974.
27. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93:275-280.
28. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S. Pregnancy interruption by vaginal misoprostol. *Gynecol Obstet Invest.* 1993; 36(4):226-9.

29. De Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomized clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ*. 1995 Sep 9; 311(7006):662.
30. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med*. 1995 Aug 31; 333(9):537-40.
31. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13; 332(15):983-7.
32. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med*. 1993 May 27; 328(21):1509-13.
33. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet*. 1991 Nov 16; 338(8777):1233-6.
34. Grimes DA, Creinin MD. Induced abortion: an overview for internists. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20; 140(8):620-6.
35. Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician*. 2005 Oct 1; 72(7):1243-50.

36. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro Brazil. *Lancet* 1993 May 15; 341: 1258-61.
37. Coelho HL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C, Tognoni G, Herxheimer A. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet*. 1993 May 15; 341:1261-3.
38. Schonhofar PS. Brazil: misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet*. 1991 Jun 22; 337(8756):1534-5.
39. Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS, Coelho HL. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet*. 1991 Jul 6; 338(8758):56.
40. Schuler L, Ashton PW, Sanseverino MT. Teratogenicity of misoprostol. *Lancet*. 1992 Feb 15; 339(8790):437.
41. Fonseca W, Alencar AJ, Pereira RM, Misago C. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol*. 1993 Jan; 2(1):76-80.
42. Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leone CR, Correa Neto J, Llerena Junior JC, de Almeida JC. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993 Aug 1; 47(1):59-64.

43. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet*. 1998 May 30; 351(9116):1624-7.
44. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safattle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius' syndrome in infants. *N Engl J Med*. 1998 Jun 25; 338(26):1881-5.
45. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, Albano L, Llerena JC Jr, Almeida JC, Duarte A, Cavalcanti DP, Goloni-Bertollo E, Conte A, Koren G, Addis A. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case control study. *Am J Med Genet*. 2000 Dec 11; 95(4):302-6.
46. Código Penal Federal, capítulo VI, artículos 333, 334. Compila XI. Suprema Corte de Justicia de la Nación. México, 2005.
47. Código Penal para el Distrito Federal, capítulo V, artículo 148, fracciones I, II y III. Compila XI. Suprema Corte de Justicia de la Nación. México, 2005.
48. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS: "Syndromes of the Head and the Neck." Ed. 3, New York, Oxford University Press, 1990. pp. 666-675.
49. Winter RM, Czeizel A, Lendvay A. In utero exposure to benzodiazepines. *Lancet* 1987; 1:627-628.

50. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv.* 2002 Jan; 53(1):39-49.
51. Montoya-Cabrera MA, Simental-Toba A, Sanchez-Rodriguez S, Escalante-Galindo P, Aguilar-Conteras A. Depresión cardiorrespiratoria en ocho recién nacidos cuyas madres ingirieron infusiones de yucuyahui (zoapatle-Montanoa tomentosa) durante el trabajo de parto. *Gac Med Mex.* 1998 Sep-Oct; 134(5):611-5.
52. Duncan GW, Wheeler RG. Pharmacological and mechanical control of implantation. *Biology of reproduction* 12, 143-175 (1975).
53. Chez RA, Jonas WB. Complementary and alternative medicine. Part II: Clinical studies in gynecology. *Obstet Gynecol surv.* 1997 Nov; 52(11):709-16.
54. Guzman-Duran A, Wens MA, Ponce Monter H, Pedron N, Gallegos AJ. Zoapatle XIII. Isolation of water soluble fractions from *Montanoa frutescens* and some biological activities. *Arch Invest Med (Mex).* 1988 Apr-jun; 19(2):157-63.
55. Bejar E, Lozoya X, Enriquez R, Escobar L. Comparative effect of zoapatle (*Montanoa tomentosa*) products and of verapamil on the in vitro uterine contractility of rat. *Arch Invest Med (Mex).* 1984 Jul-Sep; 15(3):223-38.

56. Southam L, Pedron N, Ponce-Monter H, Giron H, Estrada A, Lozoya X, Enriquez RG, Bejar E, Gallegos AJ. The zoapatle IV--toxicological and clinical studies. *Contraception*. 1983 Mar; 27(3):255-65.
57. Enríquez RG, Bejar E, Lozoya X. Importancia del ácido Cauradienoico y su ester metilico en el efecto producido por montanoa tomentosa sobre la contractilidad uterina in vitro. *Arch Invest Med (Mex)*. 1984 Jul-Sep; 15(3):236-38.
58. Landgren BM, Aedo AR, Hagenfeldt K, Diczfalusy E. Clinical effects of orally administered extracts of *Montanoa tomentosa* in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Oct 15; 135(4):480-4.
59. Johansson M, Wentz E, Fernell E, Stromland K, Miller MT, Gillberg C. Autistic spectrum disorders in Mobius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Dev Med Child Neurol*. 2001 May; 43(5):338-45.
60. Lipson AH, Webster WS, Brown-Woodman PD, Osborn RA. Moebius syndrome: animal model-human correlations and evidence for a brainstem vascular etiology. *Teratology*. 1989 Oct; 40(4):339-50.
61. Verzijl HT, Padberg GW, Zwarts MJ. The spectrum of Mobius syndrome: an electrophysiological study. *Brain*. 2005 Jul; 128(Pt 7):1728-36.

62. Lopez-Laso E, Perez Navero JL, Marin Rodriguez C, Camino Leon R, Ibarra de la Rosa I, Velasco Jabalquinto MJ. Mobius syndrome and an apparently life-threatening event. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Apr; 62(4):373-7.
63. Roig Quilis M. Brainstem dysgenesis: Mobius, Cogan and Pierre Robin syndromes revisited. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Apr; 62(4):346-51.
64. Verzijl HT, Valk J, de Vries R, Padberg GW. Radiologic evidence for absence of the facial nerve in Mobius syndrome. *Neurology*. 2005 Mar 8; 64(5):849-55.
65. Verzijl HT, van der Zwaag B, Lammens M, ten Donkelaar HJ, Padberg GW. The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs. Mobius syndrome. *Neurology*. 2005 Feb 22; 64(4):649-53.
66. Criado GR, Aytes AP. Mobius sequence, hypogenitalism, cerebral and skeletal malformations in two brothers. *Am J Med Genet*. 1999; 86:492-6.
67. Harbord MG, Finn JP, Hall-Craggs MA, Brett EM, Baraitser M. Moebius' syndrome with unilateral cerebellar hypoplasia. *J Med Genet*. 1989 Sep; 26(9):579-82.
68. Dooley JM, Stewart WA, Hayden JD, Therrien A. Brainstem calcification in Mobius syndrome. *Pediatr Neurol*. 2004 Jan; 30(1):39-41.
69. Rerecich A, Alfonso I. Brain calcification in Mobius syndrome. *Pediatr Neurol*. 2004 Sep; 31(3):236-7.

70. Yaris N, Aynaci FM, Kalyoncu M, Odemis E, Okten A. Wilms' tumor in a case with Mobius' syndrome associated with arthrogyposis and megacisterna magna. *J Child Neurol*. 2004 Jan; 19(1):67-70.
71. Fontenelle L, Araujo AP, Fontana RS. Moebius syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Sep; 59(3-B):812-4.
72. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet*. 1991 Jun; 28(6):413-4.
73. Hargrave M, James K, Nield K, Toomes C, Georgas K, Sullivan T, Verzijl HT, Oley CA, Little M, De Jonghe P, Kwon JM, Kremer H, Dixon MJ, Timmerman V, Yamada T, Koopman P Fine mapping of the neurally expressed gene SOX14 to human 3q23, relative to three congenital diseases. *Hum Genet*. 2000 Apr; 106(4):432-9.
74. Wilmore HP, Smith MJ, Wilcox SA, Bell KM, Sinclair AH. SOX14 is a candidate gene for limb defects associated with BPES and Moebius syndrome. *Hum Genet*. 2000 Mar; 106(3):269-76.
75. Borck G, Wirth J, Hardt T, Tonnies H, Brondum-Nielsen K, Bugge M, Tommerup N, Nothwang HG, Ropers HH, Haaf T. Molecular cytogenetic characterisation of a complex 46,XY,t(7;8;11;13) chromosome rearrangement in a patient with Moebius syndrome. *J Med Genet*. 2001 Feb; 38(2):117-21.

ANEXO I: HOJA DE CAPTACIÓN DE PACIENTES.

NOMBRE _____
EXPEDIENTE _____ FECHA DE NACIMIENTO _____ SEXO _____
LUGAR DE ORIGEN _____
EDAD DEL DIAGNOSTICO _____ EDAD DE ÚLTIMO CONTACTO _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Edad materna _____
Edad paterna _____
Consanguinidad Si No
Enfermedad materna Si No
Especifique _____

G_P_A_C _____
Otros afectados Si No
Especifique _____

Patrón de herencia sugerido:

Esporádico ()
Dominante ()
Recesivo ()
Ligado X ()
Multifactorial ()
Teratogénico ()

ARBOL GENEALOGICO

ANTECEDENTES GESTACIONALES:

Embarazo normoevolutivo Si No
Especificar complicaciones _____

* Sangrado del 1er trimestre Si No
Escaso _____ Abundante _____

Duración _____

Tratamiento _____

* Amenaza de aborto Si No

Duración _____

Tratamiento _____

* Quirúrgicos Si No

Especifique _____

* Hipertermia Si No

Otros _____

Semanas de gestación _____

Parto eutócico Si No

Cesárea Motivo _____

Peso _____ Talla _____ APGAR _____

Complicaciones _____

EXPOSICION A TERATOGENOS:

Con indicación medica Si No
Mencionar _____

Sustancia activa _____

Producto naturista _____

Otros _____

Semana _____

Duración _____

Dosis _____

MALFORMACIONES ASOCIADAS:

CRANEOFACIAL

- Ptois palpebral ()
- Estrabismo ()
- Hipertelorismo ()
- Hipotrofia lingual ()
- Úvula bífida ()
- Paladar hendido ()
- Micrognatia ()
- Microstomía ()
- Secuencia de Robin ()
- Otros _____

EXTREMIDADES

- PEV unilateral ()
- PEV bilateral ()
- Braquidactilia ()
- Sindactilia ()
- Ectrodactilia ()
- Sinfalangismo ()
- Artrogriposis ()
- Otros _____

- Anomalía de Poland ()
- Anomalía de Klippel-Feil ()

SISTEMICAS

- SNC _____
- Cardiológico _____
- Renal _____
- Otros _____
- _____
- _____

PARES CRANEALES AFECTADOS:

1: UNILATERAL. 2: BILATERAL.

- I ()
- II ()
- III ()
- IV ()
- V ()
- VI ()
- VII ()
- VIII ()
- IX ()
- X ()
- XI ()
- XII ()

LABORATORIO Y GABINETE:

- Cariotipo _____
- Electrofisiología _____
- US transfontanelar _____
- US renal _____
- TAC _____
- Otros _____
- _____
- _____
- _____

DIAGNOSTICOS AGREGADOS:

- Retraso psicomotor _____
- Autismo _____
- Otros _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

ANEXO II: ANTECEDENTES PRENATALES Y PERINATALES POR PACIENTE.

Paciente #	Antecedente gestacional	Semana de gestación	Peso al nacimiento	Vía	Paciente #	Antecedente gestacional	Semana de gestación	Peso al nacimiento	Vía
1	M	40	2400	C	24	N	38	2800	C
2	Z	38	2825	P	25	N	38	2200	P
3	M	38	3050	C	26	A	40	3300	P
4	A	40	3050	P	27	N	36	2950	P
5	Z	38	2900	P	28	A	38	3000	C
6	M	38	3400	C	29	N	40	2700	P
7	A	40	2400	C	30	N	40	?	P
8	N	38	3800	P	31	A	38	2750	C
9	M	38	?	P	32	¿?	40	3200	C
10	A	38	2700	C	33	N	38	2500	P
11	A	40	3050	P	34	N	38	3150	P
12	M	38	2800	C	35	N	40	2800	P
13	N	40	2850	P	36	N	38	2010	P
14	N	38	2550	P	37	N	40	3300	P
15	N	42	3500	C	38	N	38	2500	P
16	M	38	?	C	39	A	40	3550	P
17	Z	38	3000	P	40	N	43	2700	P
18	M	40	3400	C	41	N	38	2400	C
19	N	38	2900	P	42	N	38	3175	P
20	N	38	3200	C	43	A	40	3000	P
21	M	40	2100	P	44	N	40	2500	P
22	N	38	2600	C	45	N	38	3200	P
23	A	40	3100	P	T	23	-	-	-

N = Normoevolutivo A = AFSUP M = Misoprostol Z = Zoapatle

P = Parto C = Cesárea T = Total

ANEXO III: PARES CRANEALES AFECTADOS POR PACIENTE.

#	Pares craneales afectados	#	Pares craneales afectados
1	VI y VII	24	VI y VII
2	VI, VII, IX, X y XII	25	VI, VII, IX, X y XII
3	VI y VII	26	VI, VII, IX, X y XII
4	VI y VII	27	VI y VII
5	III, IV, V, VI y VII	28	VI, VII, IX, X y XII
6	VI, VII, IX, X y XII	29	VI, VII, IX, X y XII
7	VI y VII	30	VI, VII, IX, X y XII
8	VI, VII, IX, X y XII	31	VI, VII, IX, X y XII
9	VI*, VII y VIII*	32	VI, VII, IX, X y XII
10	VI, VII, IX, X y XII	33	VI, VII, IX, X y XII
11	V, VI y VII	34	VI y VII
12	VI y VII	35	VI, VII, IX, X y XII
13	VI y VII	36	VI y VII
14	VI y VII	37	VI y VII
15	VI y VII*	38	VI y VII
16	VI, VII, IX, X y XII	39	VI y VII
17	VI, VII, VIII, IX, X y XII	40	VI y VII
18	VI y VII	41	VI y VII
19	VI y VII*	42	VI, VII, IX, X y XII
20	VI, VII, IX, X y XII	43	VI y VII
21	VI, VII, VIII, IX, X y XII	44	VI y VII
22	VI y VII	45	II, VI Y VII
23	VI, VII, VIII*, IX, X y XII		

* = Parálisis unilateral.