



CONSUMO DE SUSTANCIAS Y NOXAS PRENATALES EN MADRES DE PACIENTES CON SÍNDROME DE MÖBIUS Y MÖBIUS LIKE

Ana Carolina Fernández Delgado

Pedro Julio Acevedo

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Oftalmología

Fundación Oftalmológica Nacional

Bogotá, 29 de septiembre de 2014

Universidad del Rosario
Facultad de Medicina

**CONSUMO DE SUSTANCIAS Y NOXAS PRENATALES EN MADRES DE
PACIENTES CON SÍNDROME DE MÖBIUS Y MÖBIUS LIKE**

Oftalmología
Fundación Oftalmológica Nacional
Investigación de postgrado

Investigadores principales:
Ana Carolina Fernández Delgado
anacaro8601@gmail.com
Médico residente de Oftalmología

Pedro Julio Acevedo
pjacevedo_md@yahoo.com
Médico Oftalmólogo, Supraespecialista en Oftalmología Pediátrica y Estrabismo

Asesor temático:
Pedro Julio Acevedo
pjacevedo_md@yahoo.com
Médico Oftalmólogo, Supraespecialista en Oftalmología Pediátrica y Estrabismo

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

Agradecimientos

Agradecemos a la Fundación Oftalmológica Nacional, Bogotá D.C y a la sociedad de cirugía del Huila – Oftalmolaser (Neiva – Huila), por su interés en participar en ésta investigación y su colaboración logística para el desarrollo de la misma. De igual manera agradecemos a la Dra. Martha Montenegro, oftalmóloga pediatra y epidemióloga por su valiosa asistencia en la elaboración de la encuesta de investigación, fundamental para la recolección de los datos a estudio y a los Doctores Lorena Cañón, Claudia Carvajal y Hernán Ríos, todos funcionarios de la oficina de investigación de la Fundación Oftalmológica Nacional por sus importantes aportes en la construcción final de éste trabajo.

Guía de contenido

1. Introducción	9
2. Planteamiento del problema	10
3. Pregunta de investigación	11
4. Justificación	12
5. Marco teórico	13
5.1 Generalidades	13
5.2 Anatomía relacionada	13
5.3 Prevalencia e incidencia del síndrome de Möbius y Möbius like	13
5.4 Etiología del síndrome de Möbius y Möbius like	14
5.5 Factores de riesgo descritos en la literatura: Misoprostol y otros agentes abortivos	14
5.6 Características clínicas del síndrome de Möbius y Möbius like	15
5.7 Experiencia en Colombia	16
5.8 Situación del aborto en Colombia	16
6. Objetivos	18
6.1 Objetivo general	18
6.2 Objetivos específicos	18
7. Aspectos metodológicos	19
7.1 Tipo de estudio	19
7.2 Población de referencia	19
7.3 Población de estudio	19
7.4 Tamaño de la muestra	19
7.5 Selección de los sujetos de estudio	20
7.6 Control de sesgos	20
8. Materiales y métodos	21
8.1 Recolección de datos	21
8.2 Plan de análisis	21
8.3 Variables utilizadas	22
9. Aspectos éticos	29
10. Cronograma	30
11. Presupuesto	31
12. Resultados	33
13. Discusión	39
14. Conclusiones	42
15. Recomendaciones	43

16. Bibliografía	44
17. Anexos.....	48
Anexo 1: Consentimiento informado	48
Anexo 2: Encuesta protocolo	52
Anexo 3: Carta comité de ética.....	57

Lista de tablas y figuras

Tabla 1: Edad madre al momento del embarazo y actual	33
Figura 1: Edad hijos	34
Figura 2: Género hijos	34
Figura 3: Uso de sustancias no formuladas por el médico durante el embarazo.....	35
Figura 4: Tipo de sustancias usadas diferentes al Misoprostol.....	36
Figura 5: Uso de Misoprostol en el total de las Madres encuestadas	36
Figura 6: Efectos adversos derivados del uso de Misoprostol	37
Figura 7: Otras condiciones anómalas asociadas al embarazo	38

Introducción: El síndrome de Möbius y Möbius Like es una entidad poco frecuente caracterizada principalmente por parálisis congénita del VI y VII par craneal. Su etiología es poco conocida aunque se ha asociado a inductores del aborto. El objetivo de este estudio es describir factores anómalos, tóxicos o nocivos que hayan estado presentes en el embarazo de las madres de estos pacientes. **Metodología:** se realizó una encuesta auto-diligenciable a 15 madres de pacientes con el diagnóstico, indagando sobre condiciones anómalas y/o exposicionales del embarazo, el padre y el ambiente. **Resultados:** Las madres se encontraban entre los 16 y 34 años al momento de quedar embarazadas, en su mayoría eran solteras, estudiantes y sin planes de embarazo. Once en total usaron algún medicamento y/o sustancias durante la gestación; seis de ellas Misoprostol (40%). Las otras sustancias utilizadas incluyeron: alternativas, cigarrillo, alcohol, ibuprofeno, anticonceptivos, otros. Como anomalías del periodo prenatal se reportaron sangrado activo y/o amenaza de aborto, infección, exposición a químicos ambientales y enfermedad materna activa. Las condiciones paternas descritas fueron alcoholismo y/o drogadicción, enfermedad y edad \geq 40 años en bajo porcentaje.

Conclusión: El síndrome de Möbius y Möbius Like es una patología poco frecuente de la cual aún se debe seguir investigando sobre su etiología, para plantear posibles medidas de prevención.

Palabras claves: *Síndrome de Möbius, Möbius Like, Misoprostol, injurias prenatales, aborto.*

Introduction: Möbius and Möbius like syndromes are rare entities characterized sixth and seventh nerve paralysis. The etiology is barely known, but it is associated with abortive inducers. The purpose of this study is to describe abnormal, toxic or harmful factors that were present in pregnancy of mothers of these patients. **Methods:** 15 mothers of patients with the diagnosis completed a self-assessment survey, about abnormal conditions and/or expositions during pregnancy, about the father and the environment. **Results:** Mothers age ranged between 16 and 34 years at the time of pregnancy, most of them were single students, and none had planned their pregnancy. Eleven mothers used at least one medication and/or substance during pregnancy. Six used Misoprostol, corresponding to 40%. The other substances used included: alternatives to misoprostol, tobacco, alcohol, ibuprofen, contraceptives and others. As abnormalities during pregnancy, bleeding and/or abortion risk, infection, chemical exposition and maternal sickness were reported. The paternal conditions described included: alcoholism, drug abuse, sickness, and age 40, in a small percentage.

Conclusion: Möbius and Möbius like syndromes are rare pathologies that need more investigation in terms of etiology, to take prevention actions.

Keywords: Möbius syndrome, Möbius Like, Misoprostol, prenatal injuries, abortion.

1. Introducción

Existe un espectro ampliado de anomalías en el desarrollo del romboencéfalo o tronco encefálico conocidas como síndrome de Möbius y Möbius like(1) de rara presentación y de carácter congénito cuya etiología aún no se encuentra completamente dilucidada.

Se caracteriza principalmente por amimia facial y estrabismo convergente producto de la parálisis de los pares craneanos VII y VI, aunque también cursa con muchos otros hallazgos sistémicos como lo son deformidad de la cabeza y los miembros, malformaciones del tórax y corazón, asociación a otros síndromes como el de Kaldman y el de Poland, además de hemiatrofia de la lengua, dificultad para el habla, para tragar y para la audición(2) secundarios a compromiso de múltiples pares craneanos, caso en el que se le denomina síndrome Möbius Like(3).

Se proponen múltiples causas involucradas (genéticas o ambientales), describiéndose desde casos esporádicos aislados, hasta casos familiares con patrones de herencia no del todo claros, además de la asociación con teratógenos del orden de Talidomida y en nuestra época el Misoprostol que causan defectos en la irrigación cerebral del embrión y por consecuencia aplasia de sus núcleos nerviosos en desarrollo(4).

Ésta última etiología que hace referencia al uso de Misoprostol como abortivo, ha sido ratificada en varios estudios internacionales(5)(6)(7); sin embargo en Colombia, un país donde el aborto se practica de manera frecuente, clandestina y por distintos métodos(8), solo existen algunos reportes de casos de la enfermedad atribuidos posiblemente al uso de dicho fármaco.

El presente estudio reunió un grupo de madres de pacientes con Sd. de Möbius y Möbius Like e indagó sobre el uso de Misoprostol u otros fármacos abortivos, noxas o condiciones anómalas del embarazo y algunos aspectos demográficos de ellas y sus hijos, que permitan generar hipótesis para futuros estudios sobre ésta patología, que aunque poco frecuente, tiene grandes repercusiones en la salud física y mental de quienes las padecen, y de su entorno familiar.

2. Planteamiento del problema

Los pacientes con síndrome de mal desarrollo del romboencefalo o tronco encefálico presentan un espectro amplio de manifestaciones que dificultan su vida. Además de las serias complicaciones sistémicas derivadas de malformaciones en sus extremidades, problemas respiratorios, de deglución y sueño, también padecen de problemas a nivel emocional y afectivo por su aspecto físico, falta de mímica facial, dificultades en el aprendizaje y problemas comportamentales, por lo que a pesar de ser una enfermedad poco prevalente, resulta meritoria de estudio(9).

Aunque su etiología no es del todo clara, el uso fallido de Misoprostol como abortivo está firmemente asociado en estudios internacionales; como es el caso de un estudio Brasileño que reportó un OR de 49,0 y una revisión sistemática de la literatura de Silva y cols, con un OR de 25,31 por citar algunos de ellos(5)(6).

En Colombia, la serie de casos más grande de síndrome de Möbius asociado al uso de Misoprostol, se realizó por parte del servicio de Dismorfología del Hospital Universitario del Valle en conjunto con el proyecto ECLAMC – VIDEMCO (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas – Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas en Colombia), donde se reportaron 11 niños con esta asociación(10); sin embargo, considerando que en el país el aborto es una práctica frecuente, incluso mayor que el promedio Sur Americano, y además el 50 % de éstos se practica por métodos distintos al Misoprostol(11), aun no se cuenta con el estudio de otras practicas abortivas, noxas o condiciones prenatales posiblemente asociadas al desarrollo de ésta enfermedad, por lo que resulta interesante indagar sobre ello, situación que nos pueda plantear otras alternativas etiológicas, y nos ayude a describir potenciales factores prevenibles para ésta condición.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las sustancias, agentes abortivos, noxas prenatales o condiciones paternas anómalas presentes en el embarazo de madres de pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius y Möbius Like?

4. Justificación

El síndrome de Möbius y Möbius Like es una patología que resulta importante de estudio ya que se conoce poco respecto a su etiología y aunque poco frecuente, genera alto impacto a nivel físico y emocional de quienes la padecen(1)(9)(12).

Estudios internacionales la han asociado principalmente al uso de Misoprostol como inductor fallido del aborto(5)(6)(7), sin embargo toda la literatura se enfoca en este medicamento y existe muy poco escrito sobre otros factores de riesgo como otros abortivos, noxas maternas de tipo ambiental, físicas o químicas, patologías asociadas, condiciones anómalas del padre etc.

Colombia es un país donde la práctica del aborto es frecuente y por una amplia variedad de métodos, en muchos casos autodirigidos, sin la supervisión de personal médico(11), esto y el hecho de tener identificados un número importante de pacientes con la patología descrita, anima a investigar sobre los otros posibles factores en su aparición, aportando más al conocimiento de su fisiopatología y generando posibles intervenciones para prevenir su desarrollo.

5. Marco teórico

5.1 Generalidades

Varios autores han descrito la asociación congénita entre parálisis facial y parálisis del VI par craneal. El primero en hacerlo fue Harlan en 1880, seguido por Van Graeffe y Chrisholm en la década siguiente, pero sólo Möbius en 1888 logro describir un número importante de pacientes con el padecimiento, lo que hizo que la enfermedad tomara su nombre(13).

Las primeras descripciones se basaban en las dos características anteriormente nombradas que ahora son criterios mínimos en el diagnóstico de la enfermedad, pero la frecuente asociación de amimia facial a otra serie de hallazgos sistémicos tanto estructurales como funcionales llevo a ampliar el concepto a “Möbius – like” es decir “similar a Möbius” especialmente cuando la asociación se refiere a parálisis de otros pares craneanos(3). Con todo lo anterior, en los últimos años el término se amplió aún más cuando Roig Quilis propuso el termino disgenesia troncoencefálica para designar a estos pacientes(4).

5.2 Anatomía relacionada

El romboencéfalo, troncoencéfalo o cerebro posterior, es la estructura cerebral resultante de la unión del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo que se originan de las vesículas cerebrales primitivas posterior y media entre la semana 5 y 14 de gestación(14). El tronco encefálico cumple funciones fundamentales para la vida que van desde ser puente para el paso de vías nerviosas entre el cerebro y la medula espinal, albergar centros vitales como el de la respiración, actividad cardiaca y función vasomotora, hasta ser origen de la mayoría de los pares craneanos: III, IV y V en el mesencéfalo, VI y VII en la protuberancia y VIII, IX, X, XI y XII en el bulbo raquídeo(14).

5.3 Prevalencia e incidencia del síndrome de Möbius y Möbius Like

Existen pocos registros epidemiológicos respecto a su prevalencia e incidencia que para EEUU se calcula de 0,002 a 0,0002 y de 1 por cada 50.000 nacimientos respectivamente, mientras que en España, un estudio realizado en El Hospital de la Fe de Valencia estimó la prevalencia de 1/500.000

habitantes y la incidencia de 1/115.000 nacidos por año para un total de 200 a 220 personas con este padecimiento actualmente en ese país(15). En contraste, en Latinoamérica y particularmente en Colombia se no cuenta con cifras al respecto.

5.4 Etiología del síndrome de Möbius y Möbius Like

La etiología del síndrome de Möbius aún no se entiende por completo. Se cree que la mayoría de los casos ocurren de manera esporádica, aunque se han propuesto dos teorías para tratar de explicar su origen. La primera de ellas postula una causa genética primaria que cursa con desarrollo deficiente del tallo cerebral, y la segunda causa, se refiere a trastornos isquémicos embrionarios de naturaleza tóxica o ambiental que se traducen en episodios de hipoxia o anoxia transitorios para el cerebro en desarrollo(16).

No se ha demostrado con exactitud patrones de herencia en esta entidad, sin embargo algunos estudios describen una incidencia aumentada de un segundo hijo con síndrome de Möbius cuando los padres padecen la enfermedad que cuando no la padecen(17). Los locus sugeridos como implicados en el desarrollo del síndrome son 1p22 y 13q12.2-q13(18)(19).

Por otra parte la exposición a agentes teratógenos se ha asociado fuertemente con el desarrollo de la enfermedad.

5.5 Factores de riesgo descritos en la literatura: Misoprostol y otros agentes abortivos

El Misoprostol (Cytotec ®), un análogo sintético de la prostanglandina E1, es un fármaco que originalmente se creó para el manejo de la enfermedad ácido – péptica debido a sus efectos benéficos sobre la mucosa gástrica. Sin embargo otros de sus efectos como lo son la contracción del músculo liso uterino y la separación de las fibras de colágeno del cuello uterino han sido aprovechadas para inducir aborto(20). En la literatura internacional existen varios estudios que ratifican a éste fármaco como factor de riesgo asociado al desarrollo de síndrome de Möbius con una asociación estadística significativa en cada uno de ellos(5)(6)(7). Al igual que éste último, el uso de alcohol, cocaína, cigarrillo y Talidomida también se ven implicados en fenómenos de vasoespasmo en las arterias

nutricias cerebrales del embrión y apoyan la teoría de fenómenos isquémicos en etapas tempranas del embarazo(21)(22)(23).

5.6 Características clínicas del síndrome de Möbius y Möbius Like

Según la conferencia de investigadores de la Fundación Síndrome de Möbius llevada a cabo en Bethesda, Maryland en 2007, se definió síndrome de Möbius como debilidad facial congénita uni o bilateral y no progresiva con limitación a la abducción de uno o ambos ojos(18)(24). Según artículos de revisión síndrome de Möbius Like se define de igual manera que síndrome de Möbius pero adicionalmente los pacientes pueden presentar afectación de otros pares craneales y además ambos tipos de la enfermedad pueden cursar con uno o varios de los siguientes hallazgos(12)(25)(1):

Craneofaciales: Telecanto, aplanamiento del puente nasal, micrognatia, paladar alto, paladar hendido, defectos del pabellón auricular, hipertriosis frontal, ausencia de pliegue nasogeniano, retrognatia.

Orofaringeas: disfagia por alteraciones de la succión y la deglución, regurgitación, hipoplasia y asimetría en el tamaño de la lengua, malformaciones de la úvula y el velo del paladar.

Musculoesqueléticas: Sindactilia, braquidactilia, clinodactilia, ectrodactilia, campilodactilia, pie plano, fémur valgo, pie equinovaro, ausencia de músculo pectoral (Síndrome de Poland).

Neurosensoriales: alteración de pares craneales, calcificaciones cerebrales, quistes aracnoideos, atrofia cerebral, alteración de Dandy-Walker, hidrocefalia, convulsiones, hipoestusias, hipotonía, hipoacusia, disfunción respiratoria primaria.

Retraso psicomotor y trastornos mentales: Trastornos de coordinación motora, retardo mental, autismo.

Ajuste psicosocial: dificultades en la capacidad de comunicación por ausencia de expresiones no verbales y en ocasiones lentitud en la articulación del lenguaje. Mayor valoración del apego (inseguro/resistente), aislamiento, ansiedad y/o fobia social, problemas comportamentales.

A nivel oftalmológico se han descrito además de la limitación de la motilidad ocular, alteraciones palpebrales como ptosis, epicanto, entropión e hipoestesia, problemas de tipo refractivo, lagrimeo, queratocono y ambliopía.

5.7 Experiencia en Colombia

A pesar que se ha escrito un número importante de artículos sobre la enfermedad, la mayoría de éstas publicaciones pertenecen a literatura internacional.

En Colombia tenemos reportes de casos de la enfermedad que vale la pena mencionar:

Uno de la Universidad del Norte de Barranquilla donde se discuten los aspectos genéticos y medioambientales de la enfermedad(26), otro del Dr. Rosselli del Instituto de Ortopedia Infantil de Roosevelt sobre síndrome de Möbius y pie equinovaro congénito(27), una serie de 11 casos de niños con síndrome de Möbius en madres que utilizaron Misoprostol en el primer trimestre de embarazo con fines abortivos, diagnosticados en la clínica de dismorfología del Hospital Universitario del Valle y un segundo reporte de los mismos autores de 3 casos más, años más tarde(10)(20), uno más sobre el mismo factor de riesgo, reportado en la revista “Iatreia” de la Universidad de Antioquia sobre síndrome de Möbius con comunicación interventricular y pseudocoartación de aorta(28) y otro sobre síndrome de Möbius más síndrome de Poland publicado en la revista “Salud UniNorte”(29). Por último pero no menos interesante; un caso de parálisis facial y del VI par, congénita, unilateral en una niña de 15 años del Hospital Militar Central(30).

5.8 Situación del aborto en Colombia(11)

Según el estudio “Embarazo no deseado y aborto inducido en Colombia: causas y consecuencias” realizado por el Instituto Guttmacher en el 2011, cada año en Colombia hay 89 embarazos no planeados por cada 1000 mujeres en edad reproductiva, de éstos, se estima que el 44% terminan en aborto inducido, es decir 400.400 abortos cada año.

Para el 2008 se calculó que solo el 0.08 % de los abortos fueron “Interrupciones voluntarias del embarazo” (IVE) es decir, que cumplían con los 3 criterios de ley para poder ser realizados por personal de salud calificado, de tal manera que más del 99 % de los abortos se realizaron en la clandestinidad, por las mismas mujeres o por personal no entrenado, poniendo en riesgo la salud y vida de la madre.

Colombia sobrepasa la tasa promedio Suramericana de abortos inducidos con 39 abortos por cada 1000 mujeres colombianas Vs 33 por cada 1000 mujeres del resto de America del Sur, exceptuando Perú donde la tasa es mucho mayor. De éstos abortos, el 50% se relizan con el uso de Misoprostol y el resto por una variedad amplia de métodos que van desde procedimientos quirúrgicos en clínicas clandestinas o por parteras, hasta el uso de otros fármacos o plantas “medicinales” de las cuales no se tiene el suficiente conocimiento. Por último cabe destacar que Bogotá es la región en la que más abortos inducidos se practican en el país, seguida por la región Pacífica, cifras que debería alertar a los gobiernos y entes reguladores de éstas regiones, respecto a las graves consecuencias en las madres y los hijos de éstas mujeres cuando el aborto no se culminó.

6. Objetivos

6.1 *Objetivo general*

Describir en las madres de pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius o Möbius Like el uso de Misoprostol, fármacos teratogénicos, sustancias nocivas o la presencia de otras condiciones anómalas durante el embarazo.

6.2 *Objetivos específicos*

- Describir las características socio-demográficas de los sujetos de investigación y sus hijos.

- Detallar del uso de Misoprostol: edad gestacional al momento del uso, finalidad del uso, dosis, vía de administración, efectos adversos y necesidad de atención médica.

- Describir otros factores de riesgo presentes durante el embarazo que pueden asociarse con efectos nocivos sobre el feto tales como:
 - Madre adolescente o gestante madura (<15 años o >35 años)
 - Condiciones paternas que puedan afectar la espermatogénesis y la calidad del material genético: edad paterna, alcoholismo, drogadicción o enfermedad.

7. Aspectos metodológicos

7.1 Tipo de estudio:

Estudio descriptivo (serie de casos) de 15 madres de pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius o Möbius Like a quienes se les aplicó una encuesta de autodiligenciamiento (ver anexo 2).

7.2 Población de referencia:

Madres de pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius o Möbius Like valorados en consulta de oftalmología pediátrica y estrabismo.

7.3 Población de estudio:

Madres de pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius o Möbius Like que asisten a consulta de oftalmología pediátrica y estrabismo de la Fundación Oftalmológica Nacional de Bogotá, del centro oftalmológico Oftalmolaser de Neiva y la consulta privada de oftalmología pediátrica y estrabismo de un especialista de éstas dos ciudades.

7.4 Tamaño de la muestra:

Madres de los pacientes con síndrome de Möbius y Möbius Like, registrados en las bases de datos o captados de novo de la consulta de oftalmología pediátrica y estrabismo de la Fundación Oftalmológica Nacional, centro oftalmológico Oftalmolaser de Neiva y consulta privada de un especialista en oftalmología pediátrica y estrabismo, con las que se programó una reunión privada y se aplicó la encuesta, siendo 15 en total.

7.5 Selección de los sujetos de estudio:

Criterios de inclusión:

Criterio N 1: Madres de niños con diagnóstico de síndrome de Möbius y Möbius Like definidos así:

Síndrome de Möbius 2 criterios mínimos (debe cumplir ambos):

1. Debilidad facial congénita uni o bilateral y no progresiva
2. Limitación a la abducción de uno o ambos ojos

Möbius – Like:

Cumple los criterios mínimos pero se asocian a afectación de otros pares craneanos.

Tanto el síndrome de Möbius como Möbius-Like se pueden asociar a cualquiera de los hallazgos sistémico nombrados anteriormente.

Criterio N 2: Que las madres seleccionadas acepten voluntariamente participar en el estudio y firmen el consentimiento informado (ver anexo 1).

Criterio de exclusión:

Criterio N 1: Que no se cuente con la madre biológica del menor o que ésta tenga alguna discapacidad física o mental que le impidan responder la encuesta autodiligenciable (ver anexo 2).

7.6 Control de sesgos:

A pesar de ser un estudio descriptivo, se estandarizaron las preguntas realizadas en la encuesta y se expusieron de una manera clara y sencilla, realizando una prueba piloto antes de la implementación de la misma en los sujetos de investigación.

Además previo a contestar la encuesta, un mismo investigador se encargó de dar una explicación de cómo debía ser desarrollada y se respondieron dudas al respecto, para así evitar diferencias producto del error en el diligenciamiento.

8. Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo simple (reporte de serie de casos), a través de una encuesta autodiligenciable en 15 madres de pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius y Möbius Like (ver anexo 2). Las variables estudiadas fueron: sociodemográficas del hijo (edad, sexo, lugar de nacimiento y residencia), maternas (edad, lugar de nacimiento y residencia, escolaridad, ocupación, estado civil, número de hijos al momento del embarazo y actualmente. Planes de embarazo). Exposicionales maternos durante el embarazo (uso de Misoprostol con su dosis, vía de administración, edad gestacional al momento del uso y efectos adversos. Uso de otros abortivos y sustancias nocivas del periodo prenatal). Condiciones anormales durante el embarazo (enfermedad materna activa, trauma abdominal, sangrado vaginal, fiebre persistente, infección diagnosticada, exposición a químicos ambientales) y condiciones paternas asociadas (edad al momento del embarazo, uso de drogas o alcoholismo, enfermedad).

8.1 Recolección de datos:

Los pacientes ya identificados en las bases de datos del grupo investigador, fueron citados por vía telefónica para aplicar el instrumento de recolección de datos, informando previamente a su madre acerca del estudio y sus objetivos.

En la cita se explicó personalmente el estudio, con sus beneficios, y alcances. Se dio a conocer el consentimiento informado y se realizó su firma por parte la madre, dos testigos y el investigador principal (ver anexo 1).

Posteriormente se explicó de manera verbal, la correcta forma de diligenciar la encuesta, se respondieron dudas al respecto y se dejó en privado a la madre para resolver la misma, se le entregó un sobre donde debía depositarla al completarla.

8.2 Plan de análisis:

Una vez recolectados los datos o variables, éstos fueron incluidos en una base de datos diseñada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel® para su posterior análisis en el programa estadístico SPSS hallando frecuencias, porcentajes, promedios y tendencias de las variables analizadas.

8.3 Variables utilizadas:

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO/ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	CODIFICACIÓN
1. Sexo del hijo (caso)	Categorización del genero del paciente (hijo – a)	Cualitativa, nominal		1. Masculino 2. Femenino
2. Edad actual del hijo (a)	Edad del paciente (hijo-a) en años	Cuantitativa, discreta	Años	Numérica
3. Lugar de nacimiento de su hijo (a)	Ciudad de origen paciente (hijo-a)	Cualitativa, nominal, politómica		1. Bogotá 2. Neiva 3. Otros
4. Lugar de residencia actual de su hijo (a)	Ciudad donde vive actualmente el paciente (hijo-a)	Cualitativa, nominal, politómica		1. Bogotá 2. Neiva 3. Otros
5. Lugar de nacimiento materno	Ciudad de origen materno	Cualitativa, nominal, politómica		1. Bogotá 2. Neiva 3. Otros
6. Lugar de residencia materno	Ciudad donde vive actualmente la madre	Cualitativa, nominal, politómica		1. Bogotá 2. Neiva 3. Otros
7. Edad al momento del embarazo	Edad materna al momento del embarazo del menor incluido en	Cualitativa, nominal, politómica	Rango de años	1. ≤15 años 2. 16 a 34 años 3. >35 años

	el estudio			
8. Edad materna actual	Edad actual materna	Cuantitativa, discreta	Años	Numérica
9. Nivel educativo materno al momento del embarazo	Escolaridad de la madre al momento del embarazo del menor incluido en el estudio	Cualitativa, ordinal		<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin escolaridad 2. Primaria 3. Secundaria 4. Técnico 5. Universitario 6. Superior
10. Nivel educativo materno actual	Escolaridad materna actual	Cualitativa, ordinal		<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin escolaridad 2. Primaria 3. Secundaria 4. Técnico 5. Universitario 6. Superior
11. Estado civil al momento del embarazo	Estado civil al momento de quedar embarazada del menor incluido en el estudio	Cualitativa, nominal, politómica		<ol style="list-style-type: none"> 1. Soltera 2. Casada 3. Unión libre 4. Separada 5. Viuda
12. Estado civil actual	Estado civil materno actual	Cualitativa, nominal, politómica		<ol style="list-style-type: none"> 1. Soltera 2. Casada 3. Unión libre 4. Separada 5. Viuda
13. Ocupación al momento del	Ocupación materna al momento de	Cualitativa, nominal, politómica		<ol style="list-style-type: none"> 1. Desempleada 2. Empleada 3. Ama de casa

embarazo	quedar embarazada del menor incluido en el estudio			4. Estudiante
14. Ocupación actual	Ocupación materna actual	Cualitativa, nominal, politómica		1. Desempleada 2. Empleada 3. Ama de casa 4. Estudiante
15. Número de hijos al momento del embarazo	Número de hijos al momento del embarazo sin contar el hijo incluido en el estudio	Cuantitativa, discreta	Número de hijos	Numérica
16. Número actual de hijos	Número actual de hijos contando el hijo incluido en el estudio	Cuantitativa, discreta	Número de hijos	Numérica
17. Planes de embarazo	El embarazo del hijo incluido en el estudio fue planeado o deseado	Cualitativa, nominal, dicotómica		1. Si 2. No
18. Uso de sustancias no formuladas por medico en el embarazo	Madres que utilizaron cualquier sustancia no formulada por	Cualitativa, nominal, dicotómica		1. Si 2. No

	medico			
19. Sustancia usada diferente al Misoprostol	Característica de la sustancia que utilizó	Cualitativa, nominal, politómica		<ul style="list-style-type: none"> 0. Ninguna 1. Sus. Alternativas 2. Cigarillo 3. Alcohol 4. Talidomida 5. Cocaína 6. Benzodiazepinas 7. Drogas ilegales 8. Otros (ibuprofeno) 9. Otros (anticonceptivos inyectables) 10. Otros (medicamento gastritis)
20. Uso de más de una sustancia	Madres que hayan consumido más de una sustancia incluidas en el numeral 19	Cualitativa, nominal, politómica		<ul style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. Si 2. No
21. Uso de Misoprostol	Madres que consumieron Misoprostol durante el embarazo	Cualitativa, nominal, dicotómica		<ul style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
22. Edad gestacional al momento del	Momento del embarazo en el que usaron	Cualitativa, nominal, politómica	Meses	<ul style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. < 1 mes (<4 semanas)

uso del Misoprostol (solo para quienes respondieron el numeral 8 en la pregunta anterior)	Misoprostol			<ol style="list-style-type: none"> 2. 2 meses (5 a 8 semanas) 3. 3 meses (9 a 12 semanas) 4. >3 meses (13 a 40 semanas)
23. Fin del uso de Misoprostol (solo para quienes respondieron el numeral 8 en la pregunta N 19)	Cual fue el objetivo al usar Misoprostol	Cualitativa, nominal, politómica		<ol style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. Tto de úlcera o trastorno gastrointestinal 2. Interrupción del embarazo 3. Otros
24. Dosis Misoprostol (solo para quienes respondieron el numeral 8 en la pregunta N 19)	Dosis administrada del medicamento	Cualitativa, nominal, politómica	Mcg o # de tabletas	<ol style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. ≤ 200mcg (≤ 1 tab) 2. 400 – 800 mcg (2-4 tab) 3. ≥ 1000mcg (≥ 5 tab) 4. No recuerda
25. Vía de administración Misoprostol (solo para quienes respondieron el numeral 8 en la	Vía de administración Misoprostol (Cytotec®)	Cualitativa, nominal, politómica		<ol style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. Oral 2. Vaginal 3. Rectal 4. Oral y vaginal

pregunta N 19)				
26. Efectos adversos del uso de Misoprostol (solo para quienes respondieron el numeral 8 en la pregunta N 19)	Que efectos adversos produjo en la madre el uso de Misoprostol(Cyto tec®)	Cualitativa, nominal, politómica		<ul style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. Diarrea 2. Nauseas 3. Cefalea 4. Vértigo 5. Sangrado vaginal 6. Dolor abdominal 7. Varios 8. Otros
27. Atención médica (solo para quienes respondieron el numeral 8 en la pregunta N 19)	Requirió atención medica por los efectos adversos del uso de Misoprostol	Cualitativa, nominal, politómica		<ul style="list-style-type: none"> 0. No aplica 1. Si 2. No
28. Otras Condiciones asociadas en el embarazo	Otras condiciones anómalas y/o patológicas que presento durante el embarazo	Cualitativa, nominal, politómica		<ul style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad materna activa 2. Trauma abdominal 3. Sangrado vaginal 4. Fiebre persistente 5. Infección diagnosticada 6. Exposición a químicos

				ambientales
29. Condiciones paternas asociadas al momento de la concepción: edad	Condiciones del padre del menor incluido en el estudio	Cualitativa, nominal, dicotómica	Años	1. < 40 años 2. > 40 años
30. Condiciones paternas asociadas al momento de la concepción: alcoholismo y/o drogadicción	Condiciones del padre del menor incluido en el estudio	Cualitativa, nominal, dicotómica		1. Si 2. No
31. Condiciones paternas asociadas al momento de la concepción: enfermedad	Condiciones del padre del menor incluido en el estudio	Cualitativa, nominal, dicotómica		1. Si 2. No

9. Aspectos éticos

Todo el protocolo respeta las disposiciones expuestas en cada uno de los artículos de la resolución N° 008430 del 4 de octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Oftalmológica Nacional (ver anexo 3).

A las madres de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para hacer parte del estudio se les informó sobre la existencia del mismo, explicándoles de manera clara y precisa en qué consistía, cuáles son sus objetivos, los posibles riesgos, la importancia de que sus respuestas fueran completamente verídicas y la forma en que serán manejados los datos recolectados. Esta información fue provista por el investigador o el co-investigador para que las madres de manera voluntaria decidieran hacer parte o no de él.

Las madres leyeron y firmaron en acuerdo el consentimiento informado, autorizando de ésta manera la participación en la investigación (ver anexo 1). Posterior a esto, se les asignó un número para proteger su identidad.

La encuesta que se realizó a la madre durante el desarrollo del estudio (ver anexo 2), fue completamente gratuita y en la asistencia a la misma algunas de ellas recibieron un auxilio de transporte y un refrigerio cuando provenían de lugares alejados de la ciudad (Neiva o Bogotá). En ningún caso, el presente estudio, incurrió en pagos o se asumió tratamientos médicos y/o quirúrgicos de los pacientes (madres o hijos) incluidos en él, incluso los relacionados con el tema objeto del estudio.

El manejo de la información se hizo únicamente por los investigadores y fue **COMPLETAMENTE CONFIDENCIAL**. En el momento en que se requiera la publicación de los resultados del estudio, se tomara únicamente los datos a manera de cifras, salvaguardando siempre la identidad de los participantes.

El estudio no tiene ningún interés de índole económico ni comercial, solo persigue resultados en el ámbito académico.

10. Cronograma

		MES																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Realización de protocolo		■	■																			
Aprobación por comité ético FUNDONAL			■																			
Correcciones				■	■	■	■															
Recolección de datos								■	■	■	■											
Análisis de resultados													■	■	■	■						
Presentación de conclusiones																	■	■	■	■	■	■

11. Presupuesto

CONCEPTO	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
Primer viaje ciudad de Neiva (27 de septiembre de 2013, valor en COP):		
Tiquetes aéreos Bogotá – Neiva, Neiva – Bogotá (un investigador)	\$ 562,280	\$ 562,280
Viáticos alimentación (un día, un investigador)	\$62,900	\$62,900
Alojamiento (una noche, un investigador)	\$100,000	\$100,000
Subsidio de transporte una madre de área rural	\$24,000	\$24,000
Papelería (impresiones y fotocopias de las encuestas y consentimiento informado)	\$5,800	\$5,800
Total primera visita		\$754,980

<p>Segundo viaje ciudad de Neiva (13 de febrero de 2014, valor en COP):</p> <p>Tiquetes aéreos Bogotá – Neiva, Neiva – Bogotá (un investigador)</p> <p>Viáticos hospedaje y alimentación (una noche, un investigador)</p> <p>Total segundo viaje</p>	<p>\$ 437,200</p> <p>\$100,000</p> <p>\$537,200</p>	<p>\$ 437,200</p> <p>\$100,000</p> <p>\$537,200</p>
<p>GRAN TOTAL</p>		<p>\$ 1'292.180 COP</p>

12. Resultados

De los 20 pacientes con diagnóstico de síndrome de Möbius o Möbius Like presentes en la base de datos del grupo investigador, se consiguió contactar telefónicamente a 15 casos para concertar una cita. Con los casos restantes (5 pacientes) no se logró comunicación debido a que los teléfonos proporcionados ya nos les pertenecían, se encontraban fuera de servicio o eran números equivocados. De éstos 15 pacientes uno no cumplió completamente los criterios de inclusión ya que no se contaba con su madre biológica para responder la encuesta y por último, en el transcurso del estudio se captó un nuevo caso en la consulta de oftalmología pediátrica de la Fundación Oftalmológica Nacional, que no se encontraba en la base de datos antigua, y su madre pudo ser incluida en el estudio; para un total de 15 madres encuestadas.

La edad media actual de las madres es de 31,20 años (22 a 49 años) y al momento del embarazo era de 22,73 años, con un rango de 18 a 40 años (ver tabla 1).

Tabla 1: *Edad madre al momento del embarazo y actual*

	Edad madre embarazo	Edad madre actual
Media	22,73 años	31,20 años
Desviación estándar	5,265 años	7,95 años
Mínimo	18,00 años	22,00 años
Máximo	40,00 años	49,00 años

La edad media de los hijos es de 8 años con una desviación estándar de 5 años; el menor tenía un mes de edad y el mayor tenía 19 años. En cuanto al género de los menores, predominó ligeramente el femenino, 8 de los 15 (ver figuras 1 y 2).

Figura 1: Edad hijos

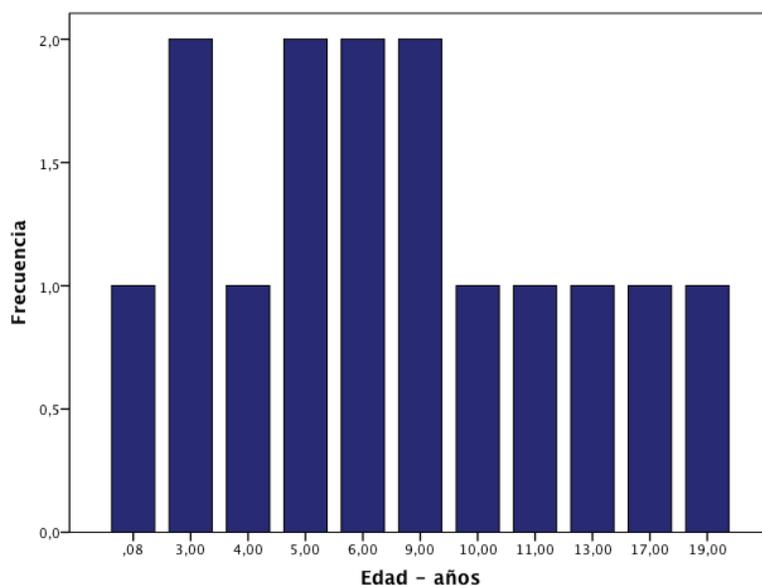
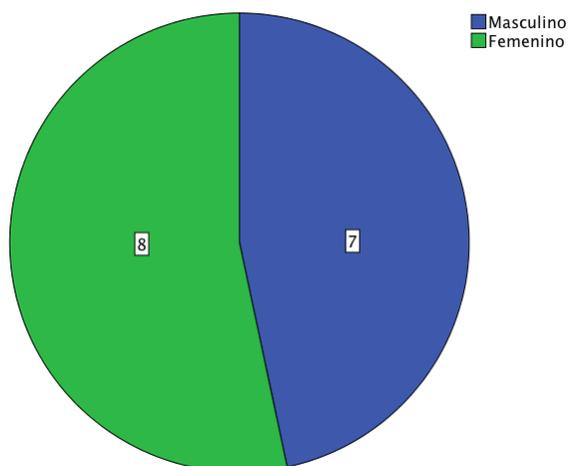


Figura 2: Género hijos



El 46,7 % de los niños nacieron en Bogotá, en Neiva el 26,7 % y en otras ciudades otro 26,7 %. En cuanto a las madres, 8 de ellas nacieron en Bogotá, 2 en Neiva y en otras ciudades las 5 restantes. Se encontraron los mismos porcentajes entre los lugares de residencia del menor y la madre: 40 % en Bogotá, 20 % en Neiva y 40 % en otros lugares.

El estado civil de las madres en el momento del embarazo fue en su mayoría soltera (60 %), seguido de unión libre (33.3 %) y separada (6,7 %) y la ocupación de éstas era en su mayoría estudiantes (7 madres), 4 tenían alguna clase de empleo, 3 eran amas de casa y 1 de ellas se encontraba desempleada.

En cuanto al número de hijos que tenían cuando quedaron embarazadas, ocho de ellas no tenían ningún hijo, cinco tenían un hijo y dos tenían dos hijos. En la actualidad siete de ellas tienen únicamente el hijo incluido en el estudio, cinco de ellas tienen dos hijos y tres tienen tres hijos. Por último solo dos de las 15 madres encuestadas tenían “planes de embarazo”.

Sobre el uso general de sustancias no formuladas por el médico durante el embarazo, 4 madres negaron el uso de cualquier tipo de sustancia y 11 si usaron alguna de ellas (*ver figura 3*). De éstas últimas, 9 consumieron diferentes tipos de sustancias: sustancias alternativas 3 madres; una de ellas té verde y té de Sen y dos, mezclas de hiervas o plantas sin especificar el nombre. Una madre consumió cigarrillo, alcohol 2, ibuprofeno 1, anticonceptivo inyectable 1, “medicamento para la gastritis” 1, (*ver figura 4*), y de éstas nueve, 4 adicionalmente usaron Misoprostol.

Figura 3: *Uso de sustancias no formuladas por el médico durante el embarazo*

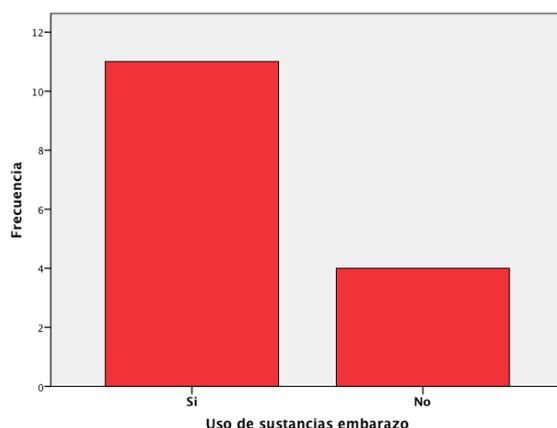
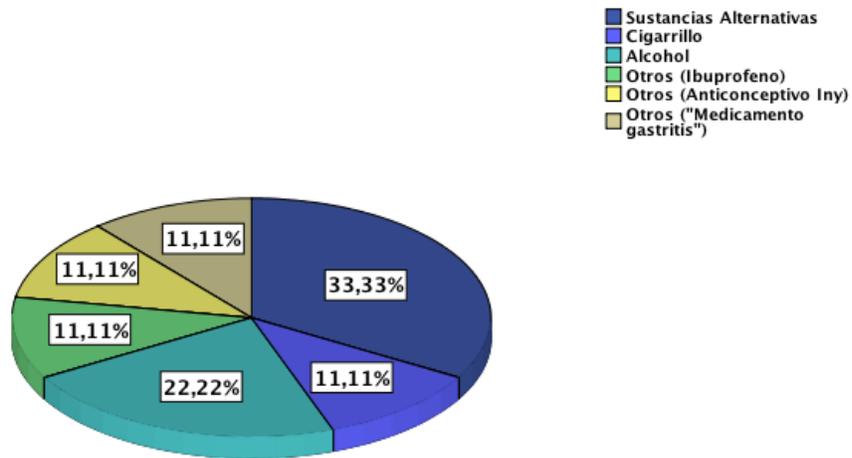
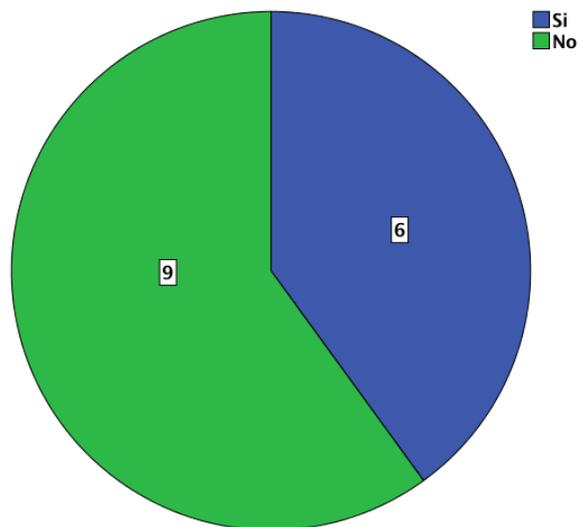


Figura 4: Tipo de sustancias usadas diferentes al Misoprostol



Dos de las madres usaron únicamente Misoprostol, de tal manera que en total 6 madres consumieron éste medicamento durante el embarazo de su hijo con diagnóstico de síndrome de Möbius y Möbius – Like (ver figura 5).

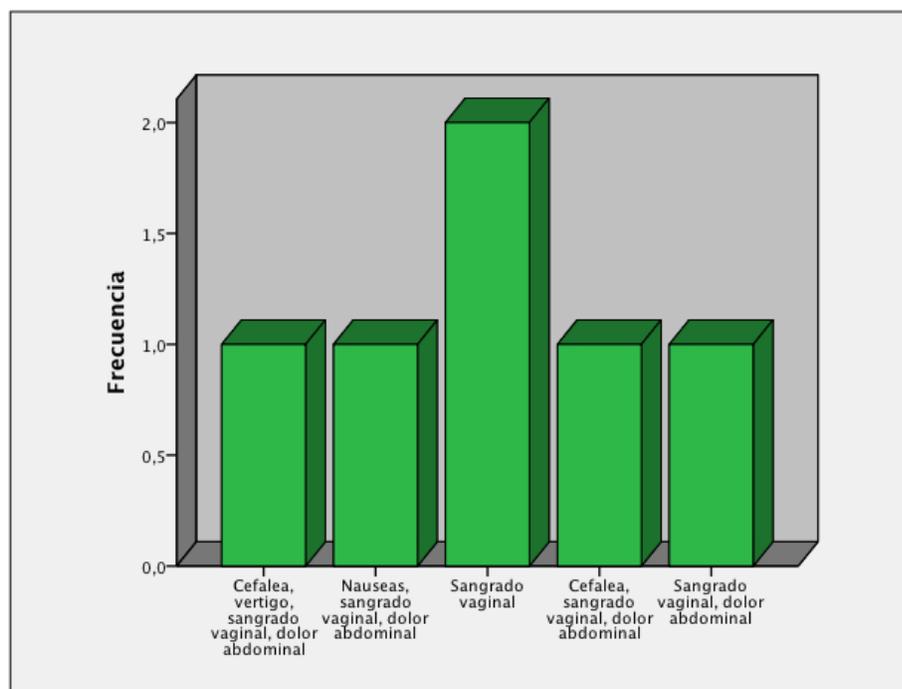
Figura 5: Uso de Misoprostol en el total de madres encuestadas



En las 6 participantes que emplearon Misoprostol se encontró que dos de ellas lo usaron durante las primeras 4 semanas o menos de embarazo, una entre la semana 5 a 8, y tres en la semana 9 o posterior. La dosis utilizada de manera más frecuente fue 2 tabletas (66,7 %) y las vías de administración fueron en primer lugar oral y vaginal (3 madres), oral (2 madres) y por último únicamente vaginal (1 madre). En todos los casos, el objetivo del uso del medicamento fue la interrupción del embarazo.

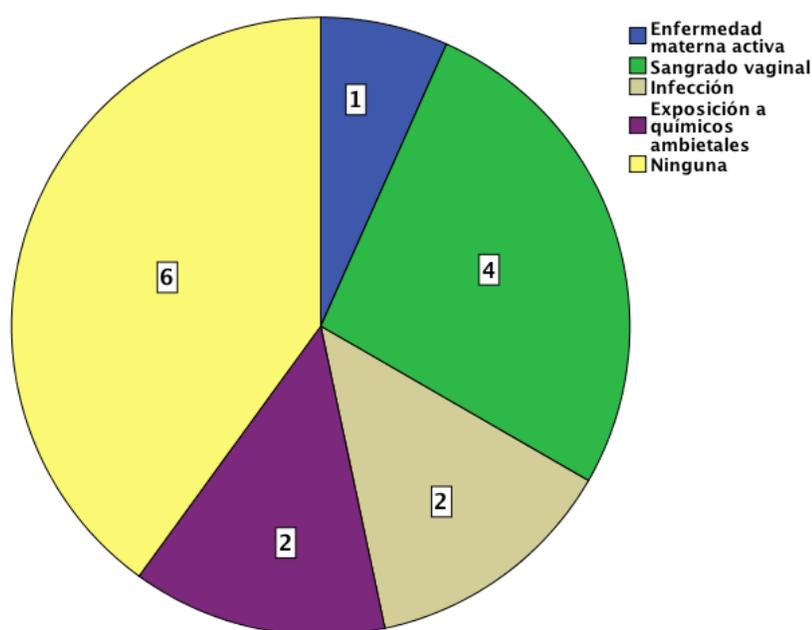
Como efectos adversos derivados del uso de Misoprostol, la totalidad de las madres experimentaron sangrado vaginal, presentándose en dos de ellas como único síntoma, y en las cuatro restantes en combinación con otros como cefalea, náuseas, vértigo o dolor abdominal como se demuestra en la figura 6 (ver figura 6).

Figura 6: Efectos adversos derivados del uso de Misoprostol



Respecto a las otras posibles noxas a las que estuvieron expuestas durante el embarazo de sus hijos con la enfermedad a estudio, se hallaron 4 madres con sangrado vaginal y/o amenaza de aborto, 2 con infección diagnosticada, 2 con exposición a químicos ambientales y una con enfermedad activa. Seis de las madres encuestadas no reportó ninguna noxa adicional durante el embarazo (ver figura 7).

Figura 7: Otras condiciones anómalas asociadas al embarazo



Por último al indagar sobre factores paternos, se encontró que la mayoría de los padres eran menores o iguales a 40 años (86,7%), cinco de ellos tenían condiciones crónicas de drogadicción y/o alcoholismo, y tres de ellos presentaban alguna patología al momento del embarazo del menor incluido en el estudio.

13. Discusión

El síndrome de Möbius es una entidad poco frecuente por lo cual aunque se han logrado importantes avances el conocimiento de su fisiopatología aún quedan numerosos interrogantes por responder. En Colombia no se cuenta con un registro exacto de pacientes con éste diagnóstico, pero la consulta de oftalmología pediátrica resulta un lugar propicio para la identificación de éstos casos ya que la parálisis del nervio motor ocular externo es una condición sine qua non en estos pacientes, haciéndolos consultar a éste servicio casi de manera obligatoria.

La literatura plantea la teoría de que fuera de los casos de origen genético, ésta enfermedad puede ser el resultado de eventos hipoxico – isquémicos al tronco cerebral en formación, como lo que sucede con sustancias uterotónicas y vasoconstrictoras como la cocaína, alcohol, cigarrillo, medicamentos como la Talidomida, Benzodiazepinas o el Misoprostol, éste último, creado para el tratamiento de la úlcera péptica pero que actualmente también es conocido y usado como inductor del trabajo de parto y además, como agente abortivo(5)(6)(7)(21)(22)(23).

En nuestra serie de casos pudimos identificar el uso de éstas sustancias en la mayoría de las madres de los pacientes con Síndrome de Möbius y Möbius Like (11 de 15 madres), donde la sustancia más frecuentemente usada fue el Misoprostol (6 madres) en ocasiones combinada con alguna otra (sustancias alternativas en 3 casos y alcohol en 1), seguida por uso exclusivo de alcohol, cigarrillo, ibuprofeno, anticonceptivos inyectables y un medicamento reportado por la madre para el tratamiento de la gastritis sin especificar el nombre o componente exacto de éste.

Los estudios internacionales demuestran asociaciones estadísticamente significativas entre el uso fallido del Misoprostol como inductor del aborto y el síndrome de Möbius y Möbius Like(5)(6)(7). La vía de administración, las concentraciones y los efectos adversos encontrados en nuestra serie de casos, guardan una estrecha similitud a lo reportado en dichos estudios.

Llama la atención que una de las madres reportó el uso del medicamento a los 4 meses de embarazo, superando el periodo crítico de formación del tronco encefálico (5 a 14 semanas de gestación). Pastuszak y cols reportan un caso similar en uno de sus estudios, atribuyendo este

hallazgo a que posiblemente el efecto nocivo del Misoprostol, puede incluso actuar en etapas más tardías del embarazo, o simplemente ser producto de falta de recordación por parte de la madre (7).

En nuestro estudio también se encontró la utilización de otras sustancias vasoactivas como alcohol o cigarrillo (3 madres). En la literatura de igual manera se encuentran reportes de casos acerca del uso de éstas y la presencia de síndromes de mal desarrollo del romboencéfalo, entre ellos síndrome de Möbius; por ejemplo Moya y Delong, en el 2004 reportaron un caso de necrosis tegmental del tronco cerebral vs. síndrome de Möbius en el hijo de una fumadora durante el embarazo, que murió poco después del nacimiento(22). Sin embargo, en nuestros casos, es importante resaltar que no se conoce la frecuencia, dosis y tiempo de exposición a tales sustancias, como para poder concluir el grado de influencia de los mismos sobre la patología. Las otras sustancias usadas por las madres (ibuprofeno, anticonceptivos inyectables) no se han visto relacionadas con el síndrome.

Aunque no se ha reportado el papel de la edad materna en el síndrome de Möbius y Möbius Like, es bien sabido que ésta es otro factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades en el feto, algunas de carácter hipoxico - isquémico: parto prematuro, preeclamsia, desprendimiento placentario o anemia en embarazos adolescentes, y asfixia perinatal, restricción del crecimiento fetal, mala presentación, diabetes gestacional o aneuploidias en gestantes mayores(31)(32). En nuestra serie de casos la gran mayoría de madres quedaron embarazadas entre los 16 y 35 años lo que las saca de dicho factor de riesgo; solo una madre refiere haber quedado embarazada a los 40 años, y ésta misma niega el consumo de cualquier tipo de sustancia durante el embarazo (tampoco Misoprostol), la exposición a noxas o la presencia de enfermedad. El único factor adicional reportado por la madre además de su avanzada edad, fue padre mayor de 40 años con antecedente de alcoholismo.

Analizando las “otras condiciones asociadas al embarazo” preguntadas en la encuesta del estudio actual, se encontró que la condición más frecuente que sí se ha visto relacionada en la etiología del síndrome de Möbius, según la literatura, es el sangrado vaginal, sin embargo tres de las cuatro madres que respondieron positivamente este ítem, habían usado Misoprostol como inductor de aborto (al igual que una que reporto insuficiencia placentaria en el apartado de “enfermedad materna activa” y una de las que reporto gastroenteritis como infección durante la gestación) y la restante utilizó un anticonceptivo inyectable lo que también puede provocar sangrado vaginal como efecto secundario. La otra infección reportada por una de las madres fue de vías urinarias, la cual no se

relaciona teóricamente con el síndrome de Möbius. Por último dos madres informaron acerca de la exposición a químicos ambientales: una a lacas, pinturas y productos de carpintería y la otra a químicos de laboratorio experimental (no especifica cuales), que aunque no están consignados entre las causas de síndrome de Möbius podrían resultar interesantes de investigar como posibles factores etiológicos en futuras investigaciones.

Respecto a los factores paternos que según la literatura pueden afectar la espermatogénesis y la calidad del semen(33)(34)(35), se encontraron como positivos dos padres mayores de 40 años, 5 con abuso de alcohol y/o drogas. Adicionalmente se reportaron 3 padres con enfermedad activa: uno con diagnóstico de lepra, uno con asma y otro con parálisis facial periférica adquirida; ninguna de éstas asociadas en la literatura con la enfermedad que estudiamos y con una baja probabilidad de relacionarse con la misma considerando las teorías fisiopatológicas actuales, pero que abren el interrogante de si alguna condiciones paternas podría influir en el desarrollo del síndrome de Möbius o Möbius Like como sí se ha demostrado en otras enfermedades congénitas(33).

Otro aspecto importante a resaltar para futuras investigaciones, es el indagar sobre antecedentes familiares de parálisis facial congénita y/o síndrome de Möbius, para poder descartar los casos de tipo hereditario; sin embargo, su baja presentación (menos del 1% autosómico dominante) hace pensar que ésta serie al igual que las reportadas en la literatura, corresponden en su inmensa mayoría a enfermedad de Novo.

Finalmente se debe tener en cuenta las limitaciones del estudio actual, como lo son el numero pequeño de participantes; que podría incrementarse a pesar de la baja prevalencia de la enfermedad, la forma de recolección de datos a partir de encuestas autodiligenciables; que aunque fue privado y confidencial, por lo delicado del tema podría haber conducido a algunas respuestas no del todo sinceras, y por último el diseño de serie de casos que podría trasladarse a uno de mayor peso epidemiológico para futuros estudios.

14. Conclusiones

El síndrome de Möbius y Möbius Like es una enfermedad de baja prevalencia pero con altas implicaciones en la salud física y mental de quienes la padecen que la hacen merecedora de mayor investigación etiológica para plantear estrategias preventivas.

Al igual que la literatura mundial, esta serie de casos mostró una tendencia a la utilización de Misoprostol y otros agentes uterotónicos o vasoconstrictores durante el embarazo, algunos ya conocidos como factores de riesgo para la enfermedad y otros de los que aún no hay suficiente información como lo son: sustancias alternativas, Sen, té verde, preparado de hierbas, exposición a químicos ambientales, edad crítica materna y paterna, infecciones durante el embarazo, y condiciones paternas anómalas como enfermedad, alcoholismo o drogadicción.

15. Recomendaciones

Es importante seguir investigando sobre la fisiopatología de ésta enfermedad ya que al igual que los factores conocidos hasta la actualidad, pueden existir otros involucrados en su etiología sobre los que se pueden actuar de manera preventiva.

Es vital generar conciencia en las madres sobre el uso de fármacos o sustancias vasoconstrictoras durante el embarazo especialmente el Misoprostol, ya que acarrear el potencial riesgo de producir ésta enfermedad en sus hijos.

Se sugiere elaborar futuros estudios sobre este tema, con diseños epidemiológicos más fuertes que ratifiquen o generen nuevos conocimientos sobre ésta enfermedad.

16. Bibliografía

1. Miller MT, Ray V, Owens P, Chen F. Möbius and Möbius-Like Syndromes (TTV-OFM, OMLH). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26(4):176–88.
2. Duane's Ophthalmology [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; [cited 2014 Mar 4]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=booktext&D=books1&AN=01781587%2f13th_Edition%2f7
3. Terzis JKMD, Noah EM. Dynamic Restoration in Mobius and Mobius-Like Patients. *Plast Reconstr Surg* January 2003. 2003;111(1):40–55.
4. Cammarata-Scalisi F. Espectro clínico y etiológico del síndrome de Möbius. *Arch Argent Pediatría*. 2007 Oct;105(5):444–6.
5. Vargas F r., Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni V f. a., Sugayama S m. m., et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: A case-control study. *Am J Med Genet*. 2000;95(4):302–6.
6. Da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2006 Nov;22(4):666–71.
7. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho K-EFA, Cordello SM, Vargas F, et al. Use of Misoprostol during Pregnancy and Möbius' Syndrome in Infants. *N Engl J Med*. 1998 Jun 25;338(26):1881–5.
8. Sentencia de la Corte Constitucional C-355 de 10 de mayo del 2006 [Internet]. Corte Constitucional de Colombia. 2006. Available from: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2006/c-355-06.htm>
9. Meyerson MD. Resiliency and Success in Adults With Moebius Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001 May;38(3):231–5.

10. Isaza C, Saldarriaga W. RIESGOS DEL MISOPROSTOL CUANDO FALLA COMO ABORTIVO EN EL PRIMER TRIMESTRE [Internet]. Presentación oral presented at: VII simposio de investigación en salud; 2005; Universidad del Valle. Available from: http://salud.univalle.edu.co/pdf/simpsios/septimo/Chatain/riesgos_del_misoprostol_carolina_isaza.pdf
11. Prada E, Singh S, Remez L, Villarreal C. Embarazo no deseado y aborto inducido en Colombia: causas y consecuencias [Internet]. Guttmacher Institute; 2011. Available from: ISBN: 978-1-934387-08-5
12. Barahona Tina. CONSECUENCIAS PSICOLOGICAS DEL SINDROME DE MOEBIUS [Internet]. PPT presented at; 2006 Oct 30. Available from: <http://www.moebius.org/descargas.html>
13. Duane's Ophthalmology [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; [cited 2014 Mar 7]. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=booktext&D=books1&AN=01781587%2f13th_Edition%2f7
14. Latarjet R. Anatomía Humana. Madrid, España: Editorial médica Panamericana; 1999. Cap 36 p.
15. Pérez Aytés. Descripción síndrome de Moebius, Dr. Antonio Pérez Aytés [Internet]. FUNDACION SINDROME DE MOEBIUS. Available from: www.moebius.org
16. Verzijl HTFM, van der Zwaag B, Cruysberg JRM, Padberg GW. Mobius syndrome redefined: A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurol* August 12 2003. 2003;61(3):327–33.
17. Traboulsi EI. CONGENITAL ABNORMALITIES OF CRANIAL NERVE DEVELOPMENT: OVERVIEW, MOLECULAR MECHANISMS, AND FURTHER EVIDENCE OF HETEROGENEITY AND COMPLEXITY OF SYNDROMES WITH CONGENITAL LIMITATION OF EYE MOVEMENTS. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004 Dec;102:373–90.
18. OMIM. MOEBIUS SYNDROME; MBS [Internet]. NECBI - OMIM. Available from:

<http://omim.org/entry/157900>

19. Van der Zwaag B, Verzijl HTFM, Wichers KH, Beltran-Valero de Bernabe D, Brunner HG, van Bokhoven H, et al. Sequence analysis of the PLEXIN-D1 gene in Möbius syndrome patients. *Pediatr Neurol*. 2004 Aug;31(2):114–8.
20. Isaza C, Saldarriaga W, Pachajoa H. Uso inadecuado de misoprostol. ¿Un problema de salud pública? *Colomb Médica*. 2008 Jun;39:61–5.
21. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol*. 2005 Apr;32(4):285–7.
22. Moya MP, Delong GR, Barboriak D, Cummings TJ. A lethal association of congenital apnea with brainstem tegmental necrosis. *Pediatr Neurol*. 2004 Mar;30(3):219–21.
23. Aguirre C V. Tabaquismo durante el embarazo: Efectos en la salud respiratoria infantil. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2007 Sep;23(3):173–8.
24. Carta A, Mora P, Neri A, Favilla S, Sadun AA. Ophthalmologic and systemic features in möbius syndrome an italian case series. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1518–23.
25. Carta A, Mora P, Neri A, Favilla S, Sadun AA. Ophthalmologic and systemic features in möbius syndrome an italian case series. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1518–23.
26. Fernández Ponce C, Hernández Marínez E, Silvera Redondo C, Jiménez B, Quintero E, Idrovo Á, et al. Síndrome de Moebius: Genopatía vs efecto teratogénico. *Rev Científica Salud Uninorte* [Internet]. 2012 Oct 5 [cited 2014 Mar 4];22(2). Available from: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/4096>
27. Roselli V, Acevedo. Pie equino varo congénito en el síndrome de Moebius. *Rev Col Tra*. 2010 May 30;24(2):104–9.
28. Pachajoa H, Rodríguez DC, Gil JR, Cheyne JR, Isaza C. Primer caso de síndrome de Moebius con comunicación interventricular y psudocoartación de aorta asociado a exposición prenatal a misoprostol. *Iatreia*. 2010 Nov 15;23(4-S):S–46.

29. Ahmad M, Silvera Redondo C, Hamdan Rodriguez M. Moebius-Poland syndrome: A case report. *Rev Científica Salud Uninorte* [Internet]. 2012 Aug 6 [cited 2014 Sep 18];28(1). Available from: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/4356>
30. Prieto Rivera JA, Almario JE, Guzmán JE, Aragón MF. Síndrome de mobius unilateral. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2000;28(2):137–9.
31. T M, Alfonso L, Arias G M, T M, Isabel L. Hijo de madre adolescente: riesgos, morbilidad y mortalidad neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2012 Jan;77(5):375–82.
32. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol*. 1999 Jan;93(1):9–14.
33. Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1420–30.
34. Whan LB, West MCL, McClure N, Lewis SEM. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):653–60.
35. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):919–24.

17. Anexos

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN

ESTUDIO: PROTOCOLO DE INVESTIGACION FON CI4-004

Nos permitimos invitarla a usted y a su hijo (a) a participar en un estudio de investigación propuesto por LA FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL, con el estudio y aval del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN de ésta institución y con la participación de los siguientes investigadores: PEDRO JULIO ACEVEDO, ANA CAROLINA FERNÁNDEZ

Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos relevantes en la realización de este estudio:

- Su participación y la de su hijo (a) como de usted es completamente voluntaria.
- El participar en este estudio puede no beneficiarlo a usted directamente, pero ésta investigación nos permitirá entender más acerca del Síndrome de Möbius en nuestro país así como su potencial relación con el uso del Misoprostol.
- Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee. La revocación de este consentimiento no tendrá perjuicio alguno sobre la relación investigador-paciente, ni con su médico tratante.
- Ninguna persona que acepte hacer parte de este estudio recibirá beneficios económicos por su participación; este estudio no tiene ningún interés económico para la institución ni para los investigadores.
- CONFIDENCIALIDAD: Los registros con la información de cada individuo permanecerán archivados en LA FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA NACIONAL. La historia médica y examen físico de su hijo así como la encuesta que se le realizará a usted, son de carácter *confidencial*: tendrán asignado un número o código para el registro de la información y NUNCA serán usados sus nombres para ningún fin, solamente usted, algún miembro de su familia (en caso de que usted lo desee) y los investigadores tendrán acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de quienes tomaron parte serán omitidos.
- La naturaleza de este estudio, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información importante está resumida a continuación y será explicada por el grupo investigador. Si tiene algún interrogante sobre el estudio, por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, los atenderán y resolverán sus inquietudes. Cualquier información adicional usted puede obtenerla de los

investigadores durante la consulta o escribiendo a los e-mail: anacaro8601@gmail.com, pjacevedo_md@yahoo.com, comunicándose a los números: 3107863560, 3156496458.

- También puede comunicarse con el presidente del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN de nuestra institución: Dr. Pedro Felipe Salazar al correo pfsalazar@hotmail.com o al teléfono: 091 3487333 en Bogotá.

EXPLICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL INDIVIDUO

OBJETIVOS: Establecer la posible relación entre el uso del medicamento Misoprostol u otro tipo de sustancias en las primeras etapas del embarazo con la ocurrencia del Síndrome.

PROCEDIMIENTO: Se realizará una historia clínica y examen físico médico - oftalmológico a su hijo (a) donde se obtendrán datos relevantes sobre su cuadro clínico. A continuación y de manera privada usted será entrevistado por uno de los investigadores y se le entregará un cuestionario que podrá responder con reserva total de su identidad. Estos datos serán recolectados, tabulados y analizados posteriormente.

RIESGOS E INCOMODIDADES: La participación de su hijo (a) y de usted en el estudio representara riesgo mínimo no mayor al que se puede presentar en cualquier consulta de rutina de oftalmología pediátrica. Los datos que usted nos proporcione durante la encuesta NO SERÁN DIVULGADOS a ninguna persona ajena al estudio, exceptuando a algún familiar suyo o su cónyuge si usted así lo desea, NI TENDRÁN NINGUNA repercusión con su relación médico-paciente.

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES: Al tomar parte de este estudio usted se compromete a asistir a la consulta médica inicial con su hijo (a) y a contestar la encuesta con toda sinceridad.

MANEJO DE RESULTADOS: Los resultados serán manejados bajo estricta confidencialidad y el investigador principal se los comunicara al final del estudio.

(Continúa en siguiente página)

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACION FON CI4-004

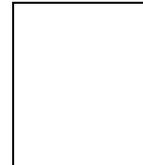
AUTORIZACIÓN

Acepto voluntariamente la participación mía y de mi hijo (a) en esta investigación, incluyendo la consulta médica – oftalmológica para mi hijo (a) en caso de que no se le haya realizado anteriormente y que me sea aplicada la encuesta.

Yo, _____ identificado con CC N°. _____ de _____ acepto voluntariamente la realización de la consulta médica - oftalmológica a mi hijo (a) _____ y que me sea aplicada la encuesta. Así mismo, declaro que se me ha explicado la naturaleza del estudio y el manejo de mi información.

Fecha _____

Huella digital de quien firma (índice derecho)



Paciente

C.C.

Dirección

Teléfono

Fecha

(Continúa en siguiente página)

Testigo 1

C.C.

Dirección

Teléfono

Fecha

Testigo 2

C.C.

Dirección

Teléfono

Fecha

Firma del investigador

Anexo 2

ENCUESTA - PROTOCOLO DE INVESTIGACION FON CI4-004

Folio N°:

Fecha:

El síndrome de Möbius y Im es una patología poco frecuente que afecta de una manera considerable y por diversas razones la salud física y mental de las personas que la padecen. Su baja presentación hace que haya pocos estudios sobre ésta y por lo tanto pocos conocimientos respecto a su origen y mecanismos de prevención. Este estudio busca aumentar los conocimientos sobre estos dos últimos aspectos por lo que se torna **FUNDAMENTAL QUE USTED RESPONDA ESTA ENCUESTA CON TOTAL SINCERIDAD** ayudándonos así a conocer más sobre este síndrome y por ende tener más herramientas que nos permitan ayudar a las personas que lo padecen.

Aplicada a madres de pacientes. Las respuestas de opción múltiple deberán ser marcadas con una X. Las de completar hacerlo en letra clara y legible.

1. ¿Cuál es el sexo de su hijo (a)?:

- a. Masculino
- b. Femenino

2. ¿Cuál es la edad actual en años de su hijo (a)?: _____

3. ¿Cuál es el lugar de nacimiento de su hijo (a)? (especifique vereda, municipio o ciudad con el departamento y país correspondientes):

4. ¿Cuál es el lugar de residencia de su hijo (a)? (especifique vereda, municipio o ciudad con el departamento y país correspondientes): _____

5. ¿Cuál es **SU** lugar de nacimiento? (especifique vereda, municipio o ciudad con el departamento y país correspondientes):

6. ¿Cuál es **SU** lugar de residencia? (especifique vereda, municipio o ciudad con el departamento y país correspondientes): _____

7. ¿Cuál era su edad (en años) al momento de quedar embarazada del menor incluido en el estudio?:

8. ¿Cuál es su edad actual (en años)?:

9. ¿Qué nivel educativo tenía al momento de quedar embarazada del menor incluido en el estudio?:

10. ¿Qué nivel educativo tiene usted actualmente?:

11. ¿Qué estado civil tenía al momento de quedar embarazada del menor incluido en el estudio?:

12. ¿Qué estado civil tiene actualmente?: _____
13. ¿Qué ocupación tenía al momento de quedar embarazada del menor incluido en el estudio?:

14. ¿Qué ocupación tiene actualmente?:

15. ¿Cuántos hijos tenía (en número) al momento de quedar embarazada del menor incluido en el estudio?: _____
16. ¿Cuántos hijos tiene actualmente?: _____
17. ¿Al momento de presentarse el embarazo de su hijo (a), tenía planes o deseaba quedar en embarazo?
Si
No
18. ¿Durante los primeros tres meses de embarazo utilizó y/o consumió algún tipo de sustancia, medicamento (diferente a vitaminas u otros fármacos recetados por su médico de control prenatal), bebida o receta casera?
Si
No

Si contestó Sí a la pregunta anterior, por favor responda:

19. ¿Qué tipo de sustancia utilizó y/o consumió durante los primeros tres meses de embarazo? (puede marcar con una X más de una respuesta, si utilizó más de una sustancia de la siguiente lista):

- a. Medicamentos alternativos o caseros, bebidas, brebajes, plantas medicinales. Especifique cual: _____
- b. Cigarrillo.
- c. Alcohol.
- d. Talidomida.
- e. Cocaína
- f. Benzodiazepinas (medicamentos usados para las convulsiones)
- g. Drogas ilegales _____ ¿Cuál?: _____
- h. Misoprostol (Cytotec®).
- i. Otros, ¿Cuál?: _____

Si su respuesta a una de ellas es Misoprostol (Cytotec®), por favor responda:

- 20. ¿Qué edad gestacional (semanas o meses de embarazo) tenía aproximadamente al momento del uso del Misoprostol (Cytotec®)?

- 21. ¿Cuál fue el fin del uso del Misoprostol (Cytotec®)?
 - a. Tratamiento de úlcera o trastorno gastrointestinal
 - b. Interrupción de embarazo
 - c. Otros,
¿Cuál? _____
 - d. ¿Qué dosis o cantidad utilizó Misoprostol (Cytotec®)?
 - e. Cantidad (miligramos o número de tabletas):
 - f. No recuerdo
 - g. ¿Durante cuánto tiempo (días) administro el Misoprostol (Cytotec®)? _____
- 22. ¿Por qué vía de administración utilizo el Misoprostol (Cytotec®)? (forma como lo aplicó o consumió):
 - a. Oral
 - b. Vaginal
 - c. Ambas
 - d. Otras, ¿cuál?: _____
- 23. ¿Qué efecto (s) produjo la administración del Misoprostol (Cytotec®) en usted? (puede marcar con una X más de una respuesta de la siguiente lista)
 - a. Diarrea
 - b. Nauseas

- c. Cefalea
- d. Vértigo
- e. Sangrado vaginal
- f. Dolor abdominal
- g. Otros, ¿cuáles?

h. ¿Usted presentó alguna complicación que requiriera atención médica?

No _____ Si _____

¿Cuál? _____

24. ¿Presento durante su embarazo alguno de las siguientes condiciones asociadas?:

a. Enfermedad materna activa (diabetes, enfermedades autoinmunes):

Si: _____ No: _____ ¿Cuál?: _____

b. Trauma abdominal en el primer trimestre del embarazo

c. Sangrado vaginal (amenaza de aborto)

d. Fiebre persistente y/o que requirió hospitalización

e. Infección diagnosticada: Si: _____ No: _____

f. ¿Cuál?: _____

g. Exposición a químicos ambientales: Si: _____ No: _____

¿Cuál? _____ ¿Cuál fue la vía de exposición?: (Nasal, oral, tópica, inhalada, otra – cual):

h. ¿Cuánto tiempo duró la exposición o con qué frecuencia?:

25. Condiciones paternas:

a. ¿Cuántos años tenía el padre al momento de quedar embarazada de su hijo incluido en el estudio?: _____

b. ¿El padre presentaba alguna condición como alcoholismo y/o drogadicción?: Si _____

No _____ ¿Cuál? _____

c. ¿El padre presentaba alguna enfermedad al momento de quedar embarazada de su hijo(a) incluido en el estudio?: Si _____ No _____

¿Cuál? _____

Observaciones adicionales:

Muchas gracias por su colaboración. (Fin de la encuesta)

Los investigadores le ofrecen la posibilidad de conocer los resultados y conclusiones del estudio actual al final.
¿Desea ser llamado a una nueva cita para socializar los mismos con usted?:

Si:

No:

Teléfono de contacto para agendar cita:

Existe necesidad de referencia a su médico tratante:

Si

No

¿Porque?:

Anexo 3



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Bogotá, 25 de abril de 2013
CEI082/2013

Doctor
PEDRO ACEVEDO
Investigador Principal
FUNDACION OFTALMOLÓGICA NACIONAL
Bogotá D.C.

Protocolo: Síndrome de Möbius y Möbius-Like asociado al uso de agentes abortivos

Ref. Aprobación Protocolo

Apreciado Doctor:

Hemos recibido su comunicación del 08 de abril de 2013, con la que da respuesta a la carta CEI132/2012 emitida por este Comité y somete nuevamente el protocolo antes llamado "Síndrome de Möbius y Möbius-Like, análisis desde el punto de vista oftalmológico de casuística colombiana" y ahora denominado "Síndrome Möbius y Möbius-Like asociado al uso de agentes abortivos".

Al respecto, le informo que el CEI ha dado aprobación a este estudio, según consta en el Acta No.109 del jueves 11 de abril de 2013.

Los miembros del CEI que participaron en esta decisión son: Dr. Pedro Salazar, Dr. Héctor Posso, Ing. Benjamín Vargas, Dr. Herbert Sánchez, Dra. Sandra Belaicázar y Dra. Fabiola Alba.

Atentamente,


PEDRO FELIPE SALAZAR, MD.
Presidente
Comité de Ética en Investigación
Fundación Oftalmológica Nacional

CALL E 60 No. 13-60 – P.O. 348 7330
FAX 348 7330
Bogotá D.C.