

Síndrome de Moebius. A propósito de un caso.

Moebius Syndrome: A Case Report

Hernández Villarroya Luis Alfredo¹, Lanz Luna Jehan Lym¹, Zavala Valladares José², Machuca Carolina³

¹Médico Cirujano. Departamento de Ciencias Morfológicas. Escuela de Ciencias de la Salud, Dr. "Francisco Battistini Casalta", Universidad De Oriente. Ciudad Bolívar. Venezuela.

²Médico Pediatra. Servicio de Emergencia Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Venezuela.

³Neurólogo Pediátrico. Servicio de Neurología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar. Venezuela.

Correspondencia a:

Luis Alfredo Hernández Villarroya
luisvango@hotmail.com

Palabras clave: Síndrome de Moebius, anomalías congénitas, nervios craneales, parálisis facial.

Keywords: Moebius syndrome, congenital

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 28 de Septiembre del 2016
Aceptado para publicación: 09 de Diciembre del 2016

Citar como:
Rev Cient Cienc Med
2016; 19(2): 60-64

RESUMEN

Anomalía congénita caracterizada por afectación del VI y VII par craneano que determina una parálisis facial, uni o bilateral, aunque el compromiso puede ser más extenso. Se describe paciente masculino de 4 años de edad, obtenido por cesárea, con antecedentes de amenaza de aborto en cuatro oportunidades a partir de la décima semana de gestación; en el período de lactancia presentó dificultad para la succión y deglución. Al examen físico, facies inexpresiva, boca "en carpa", parálisis facial bilateral, estrabismo, nistagmos, puente nasal ancho, micronagtia, paladar hendido, pie equino varo bilateral y sindactilia en mano derecha. Se relaciona con eventos y fármacos (misoprostol) que puedan producir una disrupción vascular e insuficiencia placentaria. Se sugiere como causa, la afectación hipóxico/isquémica transitoria del feto debido a alteraciones en la circulación materno-fetal durante primer trimestre de embarazo, por amenaza de aborto y probablemente exposición a teratógenos como el misoprostol.

ABSTRACT

Congenital anomaly characterized by involvement of the VI and VII cranial nerve that causes a bilateral facial paralysis, or uni, but the commitment may be longer. Is described, male patient aged 4, obtained by cesarean section with a history of threatened abortion four times from the tenth week of pregnancy; in lactancy, presented difficulty in sucking and swallowing. On physical examination, expressionless face, mouth "in tents", bilateral facial paralysis, strabismus, nystagmus, broad nasal bridge, micrognathia, cleft palate, clubfoot and bilateral syndactyly in right hand. It relates to events and drug (misoprostol) that produce vascular disruption and placental insufficiency. In this patient had been suggested as a cause transient hypoxic / ischemic disease of the fetus due to alterations in maternal-fetal circulation during early pregnancy, threatened abortion and likely exposure to teratogens such as misoprostol.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Moebius, es una patología de origen congénito con una baja incidencia en la población, del cual, se ha realizado alrededor de 500 reportes clínicos en la literatura¹. Fue descrita en un inicio por von Graefe y Möbius en 1880 y 1888². Se le conoce también como diplejía facial congénita o agenesia nuclear³, enfermedad en la que se ven afectados los núcleos donde se originan los pares craneales VI y VII impidiendo su total desarrollo⁴; produciéndose en consecuencia parálisis del nervio facial uni o bilateral, acompañada de incapacidad para la abducción ocular, presente desde el nacimiento⁵.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario "La Fe de Valencia" de España, se investigó la frecuencia del Síndrome Moebius, determinándose que ésta se sitúa entre 1/490.000 y 1/677.000 habitantes con una incidencia anual de un caso por cada 115.000 nacidos vivos (aproximadamente 3 o 4 casos nuevos cada año en España)⁶.

Este síndrome tiene diversas formas de presenta-

ción clínica, por ello se ha realizado una clasificación basada en su forma de presentación: Síndrome de Moebius clásico, caracterizado por parálisis bilateral parcial o completa de los nervios facial y motor ocular externo, el cual tiene una frecuencia de 60% de los casos presentados; y Síndrome de Moebius asociado a otras anomalías, que corresponde al 40% de los casos⁷.

Algunos pacientes pueden tener un compromiso más extenso, pudiendo afectar el III, IV, V, IX, X y XII par craneal. Pueden presentar además disfagia, disfonía, dificultad para la succión, anomalías craneofaciales y defectos en la extremidades en aproximadamente 50% de los casos^{8,9}.

Las anomalías músculo-esqueléticas ocurren en un tercio de los casos y pueden comprender pie Equinovaro congénito (30% de los casos), sindactilia, braquidactilia, ectrodactilia, o defectos de reducción más severos en 20% de los casos. Con menos frecuencia (15% de los casos), se asocia a síndrome

de Poland y ocasionalmente a anomalía de Klippel-Feil^{8,10}.

También pueden verse defectos cardíacos, urinarios, hipogenitalismo e hipogonadismo. Puede haber retraso mental, el cual es generalmente leve y se presenta en el 10-30% de los pacientes. Pueden presentar autismo en el 25% de los casos aproximadamente⁸.

El propósito de la revisión de este caso clínico, es dar a conocer las características clínicas presentadas en un paciente con Síndrome de Moebius y otras alteraciones asociadas, que afectan su calidad de vida.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se describe caso de paciente masculino, de 4 años de edad, que consulta a centro de salud por presentar deformidades en miembros inferiores y la mano derecha, las cuales dificultaban la marcha y funcionalidad. Es evaluado y diagnosticado de pie equino varo bilateral y sindactilia en mano derecha; posteriormente es referido al servicio de traumatología del Complejo Hospitalario Universitario Ruíz y Páez para su resolución quirúrgica.

Historia anterior: producto de segunda gesta, embarazo no controlado, obtenido por cesárea con antecedentes de amenaza de aborto en cuatro oportunidades a partir de la décima semana de gestación; en el período de lactancia presentó dificultad para la succión y deglución. Cabe destacar, que se presume la inducción del aborto mediante el uso de misoprostol, debido a las contradicciones de la madre durante el interrogatorio de datos relacionados a amenazas de aborto.

Al examen físico: facies inexpresiva, boca “en carpa”, parálisis facial bilateral, estrabismo, nistagmos, puente nasal ancho, micrognatia (Tabla 1 y Figuras 1 y 2), disfagia, disartria, paladar hendido, pie equino varo bilateral y sindactilia en mano derecha. Por lo cual se decide su valoración por neurología pediátrica, quien en conjunto con genética, realizan el diagnóstico de Síndrome de Moebius asociado a otras anomalías. Se realiza además, evaluación por cardiología quienes no encuentran otras alteraciones.

Se solicita Resonancia Magnética Cerebral y Cariotipo. Sin embargo, por ser el paciente de bajos recursos, hasta la fecha no se han podido realizar estos estudios.

Entre los Diagnósticos diferenciales se puede mencionar: parálisis facial congénita, la distrofia miotónica infantil, y/o traumática si se empleó fórceps. El diagnóstico diferencial con la parálisis facial congénita es neuropatológico, pero en esta entidad no se observan la afección de otros pares craneales. En la distrofia miotónica, existe afección de los músculos faciales la cual produce una facies inexpresiva, afectándose también los músculos de la deglución y de la fonación; este además clínicamente se manifiesta por la imposibilidad de relajar el músculo, manifestando la imposibilidad de abrir la mano y después cerrarla, teniendo además en un alto porcentaje manifestaciones cardíacas que pueden ser muy severas. Estos diagnósticos se descartaron dado los antecedentes prenatales del paciente y la ausencia de otros signos clínicos característicos de las entidades mencionadas.

Al sexto día de internación se realiza tenotomía percutánea bilateral del tendón de Aquiles y cura de sindactilia. Acto quirúrgico que transcurrió sin complicaciones. Es dado de alta médica al décimo día de Hospitalización y actualmente el paciente se encuentra en control por neurología y traumatología; permaneciendo con yeso inguinopédico bilateral y férula antebraquiopalmar (Figura 3).

Al sexto día de internación se realiza tenotomía percutánea bilateral del tendón de Aquiles y cura de sindactilia. Acto quirúrgico que transcurrió sin complicaciones. Es dado de alta médica al décimo día de Hospitalización y actualmente el paciente se encuentra en control por neurología y traumatología; permaneciendo con yeso inguinopédico bilateral y férula antebraquiopalmar (Figura 3).

Figura 1: Estrabismo convergente y puente nasal ancho en niño con Síndrome de Moebius.

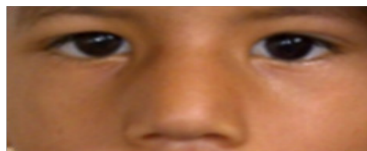


Figura 2: Boca en carpa y micrognatia en niño con Síndrome de Moebius.



Figura 3: Yeso inguino-pédico, en paciente con Síndrome de Moebius posterior a acto quirúrgico para corrección de Pie Equinovaro bilateral.



Tabla 1: Signos y síntomas presentes en paciente con Síndrome de Moebius.

Signos y síntomas presentes en el paciente con Síndrome de Moebius.		
Faciales	Extrafaciales	Neuromusculares
Alteración de la movilidad ocular, estrabismo convergente; afección del motor ocular externo (MOE)	Pie equinovaro bilateral	Trastornos de la deglución, disartria.
Parálisis facial congénita bilateral	Sindactilia unilateral derecha.	-
Facies inmóvil, rígida, inexpresiva	-	-
Otras: micronagtia, puente nasal ancho, paladar hendido	-	-

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

De acuerdo a las conclusiones de la Conferencia Científica sobre Síndrome de Moebius realizada en Bethesda, en el año 2007, los criterios mínimos necesarios para diagnóstico de esta enfermedad son: presencia de debilidad facial no progresiva congénita unilateral o bilateral; abducción ocular limitada; y características adicionales como: compromiso de otros nervios craneales, alteraciones orofaciales, musculoesqueléticas, del neurodesarrollo o problemas sociales. Criterios de Exclusión: Ausencia de parálisis facial y/o ausencia de parálisis de nervio abducens¹¹.

Abramson y col, clasificaron y graduaron el síndrome en base a los hallazgos clínicos encontrados, tales como parálisis de nervios craneales y anomalías musculoesqueléticas usando el acrónimo CLUFT (nervios craneales, miembros inferiores, miembros superiores, cara y tórax)^{12, 13}. En el caso reportado, los déficits estructurales y / o funcionales de cada componente se calificaron en una escala de 0 a 3, evidenciándose los siguientes grados: 2/3 en nervios craneales, 1/3 en extremidades inferiores, 1/3 en extremidades superiores, 2/3 con respecto a anomalías estructurales faciales y 0/3 en anomalías del tórax.

Son también características comunes: estrabismo convergente, alteraciones musculo esqueléticas como pie equinovaro, disartria y facies inexpresiva¹⁴ las cuales también fueron evidenciadas en este paciente.

Pocos casos de este síndrome han sido descritos en la literatura radiológica¹⁵. En el caso presentado hasta el momento no ha sido posible la realización de estudios radiológicos como la resonancia magnética (RMN) y tomografía axial computarizada (TAC). No obstante, es imprescindible destacar que en estu-

dios radiológicos previos en pacientes con Síndrome de Moebius, se ha identificado hipoplasia del tallo cerebral y el hallazgo universal de la completa ausencia del nervio facial. Algunos autores han concluido que estas anomalías soportan la idea de que el Síndrome de Moebius es parte de una anomalía global de la fosa posterior¹⁶. En otros estudios de RMN se encontraron anomalías congénitas de la fosa posterior, incluyendo malformaciones de Arnold-Chiari, quiste pineal, hipoplasia de cerebelo y ventrículos asimétricos, hallazgos compatibles con defectos de desarrollo del rombencéfalo que incluye los núcleos y nervios corticoespinales o corticobulbocerebrales¹⁷.

En otros estudios imagenológicos de TAC y RMN, fueron observados: depresión del 4to ventrículo, ausencia de los colículos mediales a nivel del puente, ausencia de la prominencia del hipogloso, calcificación en puente en la región del núcleo abducens. Adicionalmente, Oaounou y col, describieron además la ausencia de pedúnculos cerebrales medios en este síndrome¹².

La etiología de esta patología ha sido ampliamente debatida, siendo atribuido su origen a alteraciones del desarrollo en el mesodermo o ectodermo embrionario. Igualmente, se ha descrito su asociación con teratógenos y factores hereditarios¹⁷. Sin embargo en la actualidad sólo es posible afirmar que este síndrome es la resultante de diversos factores concomitantes no bien definidos^{18, 19}.

La mayoría de los casos reportados del Síndrome de Moebius son de aparición esporádica, cuyas causas son desconocidas y a pesar de que en la literatura consultada existen múltiples controversias en lo que a su etiología respecta, se han descrito varias teorías sobre su posible origen³.

La isquemia fetal transitoria es la teoría descrita con mayor aceptación para explicar el origen de esta patología. Se explica, como un defecto del desarrollo secundario a un fenómeno disruptivo vascular. Según, los autores que apoyan esta teoría, una alteración que provoque cambios en el flujo sanguíneo placentario durante el principio de desarrollo del feto, puede originar daños en una extensión variable como aplasia o hipoplasia de los núcleos de nervios craneales como el nervio facial, llevándonos a evidenciar las características clínicas presentadas en esta enfermedad^{18, 19}. Se ha propuesto que estos eventos isquémicos ocurren en zonas avasculares mediales y paramediales del tronco encefálico y son secundarias a alteraciones en el flujo de la arteria subclavia primitiva durante su desarrollo, previo al establecimiento de una irrigación adecuada a nivel del tronco encefálico por las arterias vertebrales¹¹.

Este síndrome se produce cuando la disrupción ocurre en un preciso período del desarrollo embriológico, entre la 5ta y 8va semana de gestación. Cualquier evento patológico que perturbe la circulación durante este período crítico causara alteraciones en el tronco cerebral o defectos generalizados del desarrollo. Pocos casos tienen ocurrencia familiar, algunas veces asociados a cambios en el cariotipo. El por qué los núcleos de los nervios craneales VI y VII son preferentemente afectados, no ha sido entendido por completo. Algunos autores, han propuesto que el embrión es particularmente vulnerable en esta etapa del desarrollo debido a la ubicación de los núcleos de los pares craneales VI y VII, localizados en la región ventral del rombencéfalo. Ubicación cercana a la plicatura, en una porción delgada, dilatada del cerebro con una relativa falta de tejido. Si la flexión es producida en esta región se provocará una disminución del flujo sanguíneo²⁰.

El misoprostol induce intensas contracciones uterinas que pueden provocar una reducción del flujo sanguíneo, responsable de isquemia o hipoxia, que produce lesión celular endotelial y daños tisulares. Produciendo además, flexión a nivel del área de los núcleos de nervios craneales VI y VII. Del mismo modo, se puede producir afección de otros nervios craneales y otras malformaciones como parte de este Síndrome²¹.

REFERENCIAS

1. Ahmad M, Silvera C, Hamdan M. **MOEBIUS-PO-LANDSYNDROME: A CASE REPORT.** *Salud Uninorte* 2012; 28 (1): 171-7. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewFile/4356/2853>
2. Fernández C, Hernández E, Silvera C, Jiménez B, Quin-

En Brasil, se ha repostado la asociación la administración de misoprostol durante la gestación y el Síndrome de Moebius y diferentes defectos en extremidades; sin embargo, en Venezuela, el primer reporte de esta asociación, fue realizado en el 2003 por Sánchez y col, a pesar del uso frecuente de este fármaco

En casos de presentación familiar se ha evidenciado diferentes formas de transmisión autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y ligada al cromosoma X. En estudios, donde se ha realizado análisis citogenético en pacientes con esta patología se encontraron cariotipos normales⁶.

En este paciente, luego de la valoración de antecedentes prenatales y perinatales, se ha sugerido como causa la injuria hipóxico/isquémica transitoria del feto debido a alteraciones de la circulación materna, por posible insuficiencia placentaria o uso de teratógenos como el misoprostol, dado el antecedente de amenaza de aborto en el primer trimestre de embarazo.

Se han descrito también alteraciones cardiovasculares asociadas a este síndrome, tales como, defectos septales ventriculares, dextrocardia, transposición de grandes vasos⁶. En la evaluación cardiológica de este paciente, no se encontró ninguna alteración cardíaca asociada.

Se debe de considerar a los pacientes con Síndrome de Moebius como una patología compleja que no sólo involucra ausencia, hipoplasia o lesión destructiva de nervios craneales, sino una serie de alteraciones del desarrollo que afectan la calidad de vida del individuo. Estos pacientes deben ser controlados por un equipo multidisciplinario que incluya pediatras, neurólogos, genetistas, oftalmólogo, ortopedistas, cirujanos plásticos, ortodoncistas, otorrinolaringólogos y terapeutas del lenguaje⁵; de igual modo el manejo psicológico del paciente y de la familia es indispensable. Se han descrito múltiples técnicas de cirugía reconstructiva que ayudan a mejorar el aspecto y la funcionalidad de las áreas afectadas, contribuyendo además a una mejor adaptación social del paciente. El pronóstico de esta patología depende de su asociación con otros síndromes o enfermedades; en este caso el pronóstico es bueno, debido a que no se encuentra asociado a ninguna otra entidad.

- tero E, Idrovo A, et al. **SÍNDROME DE MOEBIUS: GENOPATÍA VS EFECTO TERATOGÉNICO.** *Salud Uninorte* 2006; 22 (2):182-7. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4096>
3. Camacho R, Avila R, González L, Plascencia V, Trejo R,

- Yunes J, et al. **SÍNDROME DE MOEBIUS**. *Arch Invest Pediatr Méx* 2007; 10 (1): 16-20. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2007/pm071d.pdf>
4. Calderón M, Calle L, Hidalgo J. **REPORTE DE CASO CLÍNICO: SÍNDROME DE MOEBIUS ASOCIADO AL USO DEMISOPROSTOL EN EL EMBARAZO**. *Rev Med FCM-UCSG* 2011; 17 (1): 65-69. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://rmedicina.ucsg.edu.ec/archivo/17.1/RM.17.1.09.pdf>
5. Ochoa E, Pallares C, Aguinaga M, Ríos B, Ibarra J, Mayen D. **SECUENCIA DE MOEBIUS: REPORTE DE CINCO CASOS Y REVISIÓN DE LITERATURA**. *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22 (4): 315-23. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2008/ip084g.pdf>
6. Herrera C, Mendieta P, Muzzio L. **REPORTE DE CASO CLÍNICO: SÍNDROME DE MOEBIUS**. *Rev Med FCM-UCSG* 2010; 16 (3): 237-42. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://editorial.ucsg.edu.ec/medicina/article/view/73/35>
7. González M. **SÍNDROME DE MOEBIUS SU EXPLICACIÓN ANATÓMICA Y SU RELACIÓN EN ODONTOLOGÍA**. *Act Odont Venez* 2010; 48 (2): 1-10. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2010/2/pdf/art20.pdf>
8. Herreros MB, Rodríguez S, Franco R. **EL SÍNDROME DE MOEBIUS: DESCRIPCIÓN DE 8 CASOS. RELACIÓN CON EL USO DE MISOPROSTOL EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO**. *Pediatr* 2009; 36 (1): 35-41. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4800220.pdf>
9. Gómez L, Morales A, Cornelio R, Toledo E, Briceño M, Rivera M. **ESTUDIO CLÍNICO Y GENÉTICO DEL SÍNDROME DE MOEBIUS**. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 353-357. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2008/hi085d.pdf>
10. Rosselli P, Villanueva J, Acevedo J. **PIE EQUINOVARO CONGÉNITO EN EL SÍNDROME DE MOEBIUS**. *Rev Col Or Tra* 2010; 24 (2): 112-117. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=66854&id_seccion=3290&id_ejemplar=6712&id_revista=82
11. Rojas V, Bustos C, Marín S, Yañez C. **SÍNDROME DE MOEBIUS: DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE 6 CASOS**. *Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2012; 23(2): 88-92.
12. Ouanounou S, Saigal G, Birchansky S. **MÖBIUS SYNDROME**. *Am J Neuroradiol* 2005; 26 (2): 430-432. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/26/2/430.full>
13. Oxley P. **MOBIUS SYNDROME**. En: Oxley P. Clasificación in facial plastic surgery. 1ra Ed. San Diego: Plural Publishing; 2009: 2-3.
14. Cammarata F. **ESPECTRO CLÍNICO Y ETIOLÓGICO DEL SÍNDROME DE MOEBIUS**. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105 (5): 444-6. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752007000500013
15. Fons MC, Póo P, Colomer J, Campistol J. **SECUENCIA DE MOEBIUS. HALLAZGOS CLÍNICOS RADIOLÓGICOS**. *Rev Neurol* 2007; 44 (10): 583-588. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4410/x100583.pdf>
16. Dumars S, Andrews C, Chan W, Engle E, Demer J. **MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE ENOPHENOTYPE OF A NOVEL FAMILIAL MÖBIUS-LIKE SYNDROME**. *J AAPOS* 2008 12(4): 381-389. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562269/pdf/nihms67151.pdf>
17. Milet B, Alegría X. **SÍNDROME DE MOEBIUS**. *Rev Obstet Ginecol* 2006; 1 (3): 215-216. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/406>
18. Sixto S, Ortega M, Aguilar M, Valdés H, Martínez R. **SÍNDROME DE MOEBIUS. A PROPÓSITO DE UNA CASO**. *Rev Ciencias Médicas* 2011; 15 (3): 215-225. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942011000300021&script=sci_arttext
19. Poveda R. **SECUENCIA DE MOEBIUS EN ANESTESIOLOGÍA**. *Rev Chil Anest* 2012; 41: 140-143. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: http://www.sachile.cl/upfiles/revistas/50982fb0b20a7_12_poveda.pdf
20. Bos M, Hillaire D, Roux C, Faillie J, Amram D. **MOBIUS SYNDROME IN A NEONATE AFTER MIFEPRISTONE AND MISOPROSTOL ELECTIVE ABORTION FAILURE**. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (6): 888-892. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://www.issues4life.org/pdfs/mobiussyndrome.pdf>
21. Sánchez O, Guerra D. **SÍNDROME DE MOEBIUS: FETOPATÍA POR MISOPROSTOL. REPORTE DE UN PACIENTE**. *Invest Clín* 2003; 44 (2): 147-153. Acceso 20 de Octubre 2015. Disponible en: <http://produccioncientifica.luz.edu.ve/index.php/investigacion/article/viewFile/10294/10283>