



Exposición prenatal a misoprostol y malformaciones congénitas asociadas. Serie de casos

REGGIE GARCÍA-ROBLES¹, FERNANDO SUÁREZ-OBANDO², MARÍA CATALINA LÓPEZ²,
IGNACIO ZARANTE MONTOYA²

Cómo citar: García-Robles R, Suárez-Obando F, López MC, Zarante Montoya I. Exposición prenatal a misoprostol y malformaciones congénitas asociadas. Serie de casos. Univ Med. 2016;57(2):226-35. doi: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-2.epmm>

Resumen

El misoprostol es una sustancia análoga de la prostaglandina E1 con propiedades abortivas de eficacia limitada, que se ha asociado con la presencia de alteraciones congénitas en recién nacidos expuestos *in utero*. Este artículo presenta cinco casos de recién nacidos con defectos congénitos captados a través del proyecto ECLAMC-Colombia y un caso valorado por interconsulta al servicio de Genética en el Hospital Universitario San Ignacio con antecedente de exposición *in utero* a misoprostol. En esta serie, las alteraciones más frecuentemente descritas asociadas a la exposición a misoprostol fueron pies equinovaros, afección de pares craneales y defectos por reducción de miembros. Aunque persiste la polémica sobre los efectos teratogénicos de este medicamento, es necesario reportar los casos en los que se encuentre al menos una asociación temporal entre exposición y malformaciones congénitas, con el objetivo de recabar evidencia sobre sus potenciales efectos teratogénicos.

Palabras clave: misoprostol, teratógenos, síndrome de Moebius, anomalías congénitas, aborto inducido.

1 Miembro del Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

2 Miembro del Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Title: Prenatal Exposure to Misoprostol and Associated Congenital Malformations

Abstract

Misoprostol is a prostaglandin E1 analogue with abortive properties and limited efficacy, with multiple descriptions of association to congenital defects in newborn infants exposed in utero. We introduce five cases of newborn with congenital defects collected through project ECLAMC-Colombia and one case assessed by consultation to genetics service at Hospital Universitario San Ignacio with antecedent of exposition in utero to misoprostol. The more frequent defects associated to exposition to misoprostol are clubfoot, cranial nerve affection, terminal transverse limb defects. The teratogenic effects of this drug haven't been clarified, meanwhile all related cases must be reported in order to increase evidence related to its teratogenicity.

Key words: misoprostol, teratogens, Moebius syndrome, congenital abnormalities, abortion induced.

Introducción

El misoprostol es una sustancia análoga de la prostaglandina E1, utilizada en especialidades médicas como urología y oftalmología para el tratamiento alteraciones vasculares. Sin embargo, su principal indicación está en la prevención y tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, especialmente las producidas por los antiinflamatorios no esteroideos [1]. Diversos estudios han descrito su utilidad en la salud reproductiva, por ser un método seguro y efectivo para la inducción de trabajo de parto, tanto por sus propiedades útero-tónicas como por ser un potenciador de la maduración

cervical [2]. Así mismo, se ha utilizado ampliamente como agente facilitador de la terminación temprana del embarazo, solo o en combinación con otros medicamentos como la mifepristona [3] y el metotrexato [4]. Desde hace más de dos décadas se viene investigando su efecto teratogénico [5], y la Food and Drug Administration lo ha clasificado como un medicamento categoría X [6]; sin embargo, a pesar del cúmulo de estudios que señalan su efecto deletéreo en el desarrollo embrionario, persisten las dudas sobre la magnitud de su teratogenicidad [7].

Como ha sucedido en otros casos de teratogenicidad asociada a medicamentos, la evidencia se acumula principalmente a partir de los reportes y series de casos. El presente artículo presenta una serie de cinco casos detectados por el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas-Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas en Colombia (ECLAMC-Colombia) y un caso atendido en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá (HUSI), en los que existe una asociación temporal entre la exposición *in utero* y la presencia de malformaciones congénitas similares a las descritas en otras series. Conscientes de las limitaciones de las series de casos, se pretende aportar información y hacer visible una problemática que, además de los potenciales efectos deletéreos del medicamento, in-

cluye falta de información a las mujeres [8], ausencia de control de la prescripción del misoprostol y uso inadecuado del medicamento [9].

Serie de casos

El *primer caso* es el de un paciente de sexo masculino, natural y procedente de la ciudad de Bogotá, atendido por el Servicio de Genética en el HUSI de Bogotá. La madre, de 17 años, primigestante, utilizó seis tabletas de misoprostol, tres vía oral y tres intravaginales con fines abortivos, para una dosis total de 1200 µg, al cumplir tres meses de embarazo. Posterior al uso del misoprostol presentó sangrado vaginal leve. El embarazo continuó al término con controles prenatales y ecografías normales. Tuvo un parto eutócico a las 38,5 semanas. Al nacimiento, el bebé pesó 2700 g y tuvo una talla de 48 cm. En el examen físico presentó braquicefalia, abombamiento frontal, entropión bilateral y estenosis de conductos lacrimales. En las extremidades superiores evidenciaba braquidactilia y sindactilia bilateral, y en las extremidades inferiores, pie equinovaro derecho, extremidades con deformidad por acortamiento en manos y sindactilia, adactilia del pie izquierdo y oligodactilia del pie derecho. En el examen neurológico presentó parálisis bilateral del VI y VII par craneal y parálisis de XII par craneal derecho. Además, el paciente se trató para síndrome convulsivo concomitante.

El *segundo caso* corresponde es una paciente de sexo femenino valorada por ECLAMC-Colombia en el Hospital de Caldas. Producto del segundo embarazo de madre de 29 años que utilizó cuatro tabletas de misoprostol. Dos vía oral y dos intravaginales, para una dosis total de 800 µg, con fines abortivos, en el primer trimestre del embarazo. Con ello tuvo un sangrado leve. La gestación progresó hasta las 36 semanas. Fue un parto eutócico, sin complicaciones. Al nacimiento, el peso de la bebé fue de 2480 g y tuvo una talla de 44 cm. Evidenciaba atresia anal, atresia del introito vaginal, extrofia de cloaca e hidronefrosis izquierda, que se asocia a un cuadro de aorta bivalva y comunicación interauricular pequeña.

El *tercer caso* corresponde a una paciente de sexo femenino, valorada por ECLAMC-Colombia, natural y procedente de Bogotá, de una madre de 18 años, primigestante, con antecedente de uso de misoprostol: una tableta vía oral y dos tabletas intravaginales, para una dosis total de 600 µg, en el primer mes de gestación con posterior sangrado. El embarazo progresa al término, con parto eutócico a las 38 semanas. Al nacer tiene un peso de 2700 g y una talla de 49 cm. En el examen físico evidencia facies inexpresiva, microtia izquierda grado I con orificio auditivo permeable e implantación baja, entropión, párpados inferiores bilaterales con seudotriquiiasis, parálisis facial bi-

lateral con mayor afectación izquierda, desviación lingual hacia la izquierda, versión de la cabeza hacia la derecha con movilidad pasiva y sin movilidad activa.

El *cuarto caso* es un recién nacido pretérmino de 30 semanas, de sexo indefinido, valorado por ECLAMC-Colombia, natural y procedente de Bogotá, de madre de 20 años, tercera gestación, con antecedente de uso de misoprostol: dos tabletas vía oral y dos tabletas intravaginales, para una dosis total de 800 µg, en el primer mes de gestación, con posterior sangrado. Al nacer tuvo un peso de 1500 g y talla de 36 cm. En el examen físico se evidencia sirenomelia, fusión de miembros inferiores, ausencia de falo o estructuras genitales externas, ano imperforado y presencia de apéndice caudal. Presenta Apgar 1/10-1/10-0/10. Fallece en el parto inmediato.

El *quinto caso* es el de un recién nacido a término (39 semanas), de sexo masculino, natural y procedente de La Mesa, Cundinamarca (población al suroccidente de Bogotá), valorado por ECLAMC-Colombia, de madre de 22 años con antecedente de uso de misoprostol en el primer trimestre del embarazo (una tableta vía oral, para una dosis total de 200 µg) y aplicación de un medicamento intramuscular, del cual

se desconoce el nombre. El embarazo progresa al término y el parto se da por cesárea, sin complicaciones. Tuvo un peso de 3150 g y una talla de 49 cm. En el examen físico evidencia parálisis facial izquierda.

El *sexto y último caso* corresponden a un recién nacido a término (38 semanas) natural y procedente de Bogotá, con antecedente materno de exposición a misoprostol durante el primer trimestre de embarazo (se desconoce la dosis exacta). En el examen físico se encuentra un recién nacido con parámetros antropométricos normales. Al nacimiento tuvo un peso de 3100 g y una talla de 51 cm. Sin embargo, presenta polidactilia postaxial de pies, bilateral, con desarrollo de estructuras óseas y esbozos ungueales.

Cabe aclarar que todos los casos tuvieron estudios citogenéticos normales y no se detectaron antecedentes familiares de relevancia en ninguno de los casos. La valoración de los casos ECLAMC siguió la metodología ECLAMC descrita para el estudio [10], además de consultas convencionales del servicio de genética. El caso valorado en el HUSI fue atendido por el servicio de genética. La tabla 1 resume los hallazgos clínicos más relevantes y la figura 1 expone los hallazgos clínicos de mayor relevancia.

Tabla 1. Principales características clínicas de los casos reportados

Caso	Peso (g)	Talla (cm)	EG (semanas)	Ecografía (resultado)	Dosis oral misoprostol (µg)	Dosis vaginal misoprostol (µg)	Dosis total (µg)	Extremidades	Neurológico	Otros sistemas afectados
1	2700	48	38	2, normales	600	600	1200	Acortamiento	Parálisis de pares bajos y síndrome convulsivo	-
2	2480	44	36	3, normales	400	400	800	-	-	Atresia anal Atresia del introito vaginal Extrofia de cloaca Hidronefrosis izquierda Cardiopatía
3	2700	49	38	2, normales	200	400	600	-	Parálisis facial	Microtia
4	1500	36	30	2, normales	400	400	800	Sirenomelia	-	Ambigüedad genital
5	3150	49	39	5, normales	200	-	200	-	Parálisis facial	-
6	3100	51	38	1, normales	¿?	¿?	¿?	Polidactilia postaxial	-	-

Nota. Principales características clínicas de los casos descritos, según anomalías congénitas en extremidades, principal alteración neurológica y alteraciones en otros sistemas. Las dosis calculadas basadas en una tableta de 200 mg. No se evidencia una relación entre dosis y magnitud de la alteración. Llama la atención que en todos los casos las ecografías prenatales se reportaron como normales.



Figura 1. Diversas anomalías congénitas en pacientes con exposición *in utero* al misoprostol

Nota. En A, B y C se aprecian las anomalías congénitas del caso 1. Braquidactilia y sindactilia de manos, adactilia y oligodactilia en pies. En D se aprecia atresia anal y atresia del introito presentes en el caso 2. En E se aprecia la microtia y la parálisis facial del caso tres. En F se muestra el caso 4 con sirenomelia.

Discusión

Las propiedades abortivas del misoprostol son bien conocidas por el personal de salud y el público en general. En muchos países latinoamericanos, como Colombia, este medicamento es de bajo costo, automedicado y de fácil acceso, principalmente a través de un mercado clandestino [11]. Ello, posiblemente, ha contribuido al incremento de hospitalizaciones por complicaciones secundarias a abortos inseguros [12]. En la literatura sobre el tema existen múl-

tiples estudios, reportes de caso, series de casos y estudios caso-control en los que se indican anomalías similares a las reportadas en esta serie que afectan principalmente pares craneales bajos, las cuales se manifiestan como síndrome de Moebius y parálisis facial congénita asilada. En las extremidades se han descrito casos de acortamientos acrales, adactilia, polidactilia [13], artrogriposis [14] y diversas malformaciones de extremidades asociadas con malformaciones múltiples, incluidas defecto de pared-miembro, asociación VACTERL

(esto es, vértebras, ano, corazón, región traqueoesofágica, riñón y extremidades inferiores), entre otras [15-17].

No hay evidencia clara sobre el tiempo de exposición y la dosis. Por ejemplo, en el primer caso de esta serie, una dosis estimada de 1200 µg se asocia a exposición temporal *in utero* en el primer trimestre, síndrome de Moebius, acortamiento de las cuatro extremidades, con mayor severidad en pies y cuadro convulsivo neurológico; mientras que dosis menores se asociaron a cuadros como la atresia anal (caso 2) y sirenomelia (caso 3). El elemento común que se ha planteado como mecanismo fisiopatológico que explique la teratogenicidad del misoprostol es la disrupción vascular, mecanismo a través del cual las contracciones uterinas causadas por el medicamento ocasionarían una típica disrupción en el flujo sanguíneo fetal, lo que podría explicar la mayoría de los hallazgos descritos en los diversos reportes [18].

Aunque la Food and Drug Administration de Estados Unidos ha clasificado este medicamento en la categoría X (evidencia de anormalidades fetales y los riesgos exceden los beneficios) y que su uso como abortivo sin otro medicamento concomitante tiene una utilidad limitada, con frecuencia sigue usándose como abortivo en el primer trimestre [19]. La magnitud de la teratogenicidad del misoprostol aún es cuestionada,

dado que se desconoce cuántos abortos se realizan, cuántos fallan y, en ambos casos, cuántos utilizan misoprostol y cuántos resultan en malformaciones [7]. Por otra parte, la baja prevalencia de las malformaciones estudiadas impide que la identificación sea más robusta; sin embargo, varios estudios mantienen la misma tendencia que indica una proporción mayor de exposición al misoprostol en los grupos de casos anomalías congénitas que pueden ser explicadas por disrupción vascular [20,21].

En el estudio ECLAMC, el análisis de 119 mujeres con hijos malformados encontró que el uso de misoprostol con fines abortivos se dio en siete casos frente a dos del grupo control. Se obtuvo un OR de 3,5 pero con un IC95% de 0,73 a 17,62 ($p = 0,11$). También se han reportado malformaciones cuando el misoprostol se combina con otros medicamentos como el metotrexato, un conocido teratógeno [22], y se ha planteado que el misoprostol actué como un coadyuvante y no como causa principal de las anomalías congénitas [23].

En cualquier caso, la incertidumbre sobre su seguridad se mantiene y aunque se desconoce la magnitud del efecto teratogénico sobre el feto en desarrollo, sí existe una extensa literatura que advierte sobre su potencial teratogénico. A pesar de esto, el medicamento se distribuye libremente y sin control en muchos países, incluido Colombia [9,12], sin que se ad-

vierta a las madres de los potenciales riesgos para el feto, si el aborto es fallido y sin advertir sobre los riesgos que un aborto fallido conlleva para la propia salud de la madre [24-27].

En Colombia, desde 2012, el misoprostol está incluido en el Plan Obligatorio de Salud. En la Resolución 5926 de 2014 [28], donde se listan los medicamentos aprobados para el Plan, se aclara que el medicamento misoprostol está cubierto en casos de feto muerto, si este se presenta en el segundo y tercer trimestre del embarazo; en casos de evacuación uterina por óbito fetal antes de la semana 22, o en casos de interrupción del voluntaria del embarazo, según las causas amparadas por la Sentencia C355/06 de la Corte Constitucional colombiana [29].

Conclusiones

La inclusión en el Plan Obligatorio de Salud y las aclaraciones terapéuticas pueden contribuir a que mejore el manejo seguro e informado del medicamento; sin embargo, a pesar de estar la inclusión, las autoridades competentes deben mantener un estricto control sobre la distribución del medicamento, que se haga exclusivamente con prescripción y advertir sobre el potencial teratogénico del misoprostol en casos de aborto fallido, mientras se define con precisión la magnitud de su efecto en el desarrollo del embrión y el feto. Adicionalmente, es también necesario

el desarrollo de investigación que dilucide los mecanismos teratogénicos del misoprostol para comprender el riesgo asociado, y brindar indicaciones y recomendaciones adecuadas respecto al uso del medicamento.

Referencias

1. Lee OY, Kang DH, Lee DH, Chung IK, Jang JY, Kim JI, et al. A comparative study of DA-9601 and misoprostol for prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in patients undergoing chronic NSAID treatment. *Arch Pharm Res.* 2014;37(10):1308-16.
2. Madaan M, Agrawal S, Puri M, Nigam A, Kaur H, Trivedi SS. Is low dose vaginal misoprostol better than dinoprostone gel for induction of labor: a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):OC31-4.
3. Gatter M, Cleland K, Nucatola DL. Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days. *Contraception.* 2015;91(4):269-73.
4. Wiebe ER. Methotrexate with or without misoprostol to terminate pregnancies with no gestational sac visible by ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(1):64-5.
5. Schonhofar PS. Brazil: misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet.* 1991;337(8756):1534-5.
6. Kim SK, Shin SJ, Yoo Y, Kim NH, Kim DS, Zhang D, et al. Oral toxicity of isotretinoin, misoprostol, methotrexate, mifepristone and levonorgestrel as pregnancy category X medications in female mice. *Exp Ther Med.* 2015M9(3):853-9.

7. Cavieres MF. [Developmental toxicity of misoprostol: an update]. *Rev Med Chil.* 2011;139(4):516-23.
8. Cohen J, Ortiz O, Llaguno SE, Goodyear L, Billings D, Martinez I. Reaching women with instructions on misoprostol use in a Latin American country. *Reprod Health Matters.* 2005;13(26):84-92.
9. Lara D, Abuabara K, Grossman D, Díaz-Olavarrieta C. Pharmacy provision of medical abortifacients in a Latin American city. *Contraception.* 2006;74(5):394-9.
10. Poletta FA, Gili JA, Castilla EE. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC): a model for health collaborative studies. *Public Health Genomics.* 2014;17(2):61-7.
11. Rodríguez MI, Mendoza WS, Guerra-Palacio C, Guzman NA, Tolosa JE. Medical abortion and manual vacuum aspiration for legal abortion protect women's health and reduce costs to the health system: findings from Colombia. *Reprod Health Matters.* 2015;22(44 Suppl 1):125-33.
12. Prada E, Singh S, Villarreal C. Health consequences of unsafe abortion in Colombia, 1989-2008. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118 Suppl 2:S92-8.
13. Hofmeyr GJ, Milos D, Nikodem VC, de Jager M. Limb reduction anomaly after failed misoprostol abortion. *S Afr Med J.* 1998;88(5):566-7.
14. Coelho KE, Sarmento MF, Veiga CM, Speck-Martins CE, Safatle HP, Castro CV, et al. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet.* 2000;95(4):297-301.
15. Isaza C, Saldarriaga W, Pachajoa H. Uso inadecuado de misoprostol: ¿un problema de salud pública? *Colomb Med.* 2008;39(S2):61-5.
16. Ramírez J. VACTERL association and Moebius syndrome in a newborn girl prenatally exposed to misoprostol. *IA-TREIA.* 2014;27(2):216-20.
17. Isaza C, Saldarriaga W, Ortiz E, et al. Riesgos del misoprostol cuando falla como abortivo en el primer trimestre. *Salud UIS.* 2006;38:66-70.
18. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet.* 1998;351(9116):1624-7.
19. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11):CD002855.
20. Vauzelle C, Beghin D, Cournot MP, Elefant E. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol.* 2013;36:98-103.
21. de Elizalde P. [Teratogenic effect of misoprostol: a prospective study in Argentina]. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(6):558; author reply 559.
22. Kozma C, Ramasethu J. Methotrexate and misoprostol teratogenicity: further expansion of the clinical manifestations. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(7):1723-8.
23. Escumalha M, Gouveia C, Cunha M, Vale F, Machado MC. Neonatal morbidity and outcome of live born premature babies after attempted illegal abortion with misoprostol. *Pediatr Nurs.* 2005;31(3):228-31.

24. Billings DL, Walker D, Mainero del Paso G, Clark KA, Dayananda I. Pharmacy worker practices related to use of misoprostol for abortion in one Mexican state. *Contraception*. 2009;79(6):445-51.
 25. Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W. Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;187:85-9.
 26. Maternowska MC, Mashu A, Moyo P, Withers M, Chipato T. Perceptions of misoprostol among providers and women seeking post-abortion care in Zimbabwe. *Reprod Health Matters*. 2015;22(44 Suppl 1):16-25.
 27. Tamang A, Puri M, Lama K, Shrestha P. Pharmacy workers in Nepal can provide the correct information about using mifepristone and misoprostol to women seeking medication to induce abortion. *Reprod Health Matters*. 2015;22(44 Suppl 1):104-15.
 28. Resolución 5926/2014, por el cual se sustituye el anexo 01 de la Resolución 5521 de 2013 del “Listado General de Medicamentos POS 2014” al encontrarse imprecisiones en algunos ítems del listado general. Ministerio de Salud y Protección Social (2014).
 29. República de Colombia, Corte Constitucional Colombiana. Sentencia C-355/06. 2006.
-
- Correspondencia**
Reggie García-Robles
Facultad de Medicina
Universidad El Bosque
Edificio Fundadores
Avenida carrera 9 # 131A-02,
quinto piso
Bogotá, Colombia
garcia Reggie@unbosque.edu.co
-