

## Uso inadecuado de misoprostol. ¿Un problema de salud pública?

CAROLINA ISAZA, MD, MSc<sup>1,4</sup>, WILMAR SALDARRIAGA, MD, MSc<sup>2,4</sup>, HARRY PACHAJOA, MD<sup>3,4</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La exposición prenatal a misoprostol durante el primer trimestre se ha asociado con malformaciones congénitas. En los últimos años se informó un aumento en la detección de defectos por disrupción vascular que se asociaron con la exposición prenatal de misoprostol.

**Métodos:** Se describen las características fenotípicas de 7 nuevos pacientes nacidos en Cali, que consultaron la Clínica de Dismorfología del HUV desde mayo de 2005 por presentar malformaciones congénitas asociadas con la exposición prenatal de misoprostol.

**Resultados:** Los diagnósticos finales de los 9 pacientes incluidos en el estudio son: síndrome de Moebius (3), síndrome de hipoglosia-hipodactilia (1), ciclopía (1), gastrosquisis (1), microcefalia (1), secuencia de Klippel Fiel (1) e hidranencefalia (1). La exposición a misoprostol ocurrió entre las semanas 4 a 14 de gestación a dosis que oscilan entre 800 y 1,000 µg.

**Discusión:** Recientemente se informaron 11 casos de malformaciones congénitas relacionadas con la exposición a misoprostol en la Clínica del HUV, que se evaluaron en un período de 4 años. Ahora se comunican 7 nuevos casos en dos años más, lo que sugiere una tendencia a aumentar la asociación de malformaciones congénitas y misoprostol. Este artículo muestra la detección creciente de malformaciones congénitas que se asocian con la exposición a misoprostol con fines abortivos en el primer trimestre del embarazo. Las malformaciones observadas no corresponden sólo al síndrome de Moebius, sino a otros defectos de disrupción vascular como gastrosquisis, hipoglosia-hipodactilia e hidranencefalia.

**Palabras clave:** Misoprostol; Hidranencefalia; Teratógenos; Gastrosquisis.

*Inadequate use of misoprostol. A public health problem?*

### SUMMARY

**Introduction:** The prenatal exposition to misoprostol during the first trimester has been associated to congenital malformations. In the last years it has been reported an increase in the detection of defects by vascular disruption associated with prenatal exposition of misoprostol.

**Methods:** It is described the phenotypic characteristics of 7 new patients born in Cali, who consulted the dysmorphology clinic of the HUV since May of 2005 due to the presence of congenital malformations associated with prenatal exposition to misoprostol.

**Results:** The final diagnoses of the 9 patients included in this study are: Moebius syndrome (3), hypoglosia-hypodactilia syndrome (1), cyclopia (1), gastroschisis (1), microcephaly (1), Klippel Fiel sequence (1) and hydranencephaly (1). The exposition to misoprostol appeared during gestation weeks 4 to 14 to doses between 800 and 1,000 µg.

**Discussion:** Recently 11 cases of congenital malformations related to the exposition to misoprostol had been reported in this hospital. These cases were discovered in a period of 4 years; now the present paper reports 7 new cases in a period of 2 years. This fact suggests an increasing tendency to congenital malformations due to the association with misoprostol used as an abortive during the first pregnancy trimester. The observed malformations do not correspond only to Moebius syndrome, but to other vascular disruption defects like gastroschisis, hypoglosia-hypodactilia and hydranencephaly.

**Keywords:** Misoprostol; Hydranencephaly; Teratogens; Gastroschisis.

1. Profesora Titular, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: carolinaisa@cable.net.co
  2. Profesor Auxiliar, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: wsaldarriaga0608@yahoo.com
  3. Aspirante a Doctor en Ciencias Biomédicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. e-mail: harrympl@yahoo.com
  4. Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
- Recibido para publicación enero 18, 2007 Aceptado para publicación abril 18, 2008

El misoprostol, es un análogo sintético de la prostaglandina E1 aprobado según las entidades reguladoras de medicamentos de muchos países para la prevención y el tratamiento de úlceras gástricas asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, por su efecto antisecretor de ácidos gástricos<sup>1</sup>. En Colombia la entidad reguladora y de vigilancia de los usos de los medicamentos es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), institución oficial de vigilancia y control de carácter técnico científico, que ha catalogado al misoprostol como un medicamento de control especial y cuyo uso se restringe a utilización hospitalaria según la Resolución N° 004651 de 2005<sup>2</sup>. Por ser una prostaglandina, además del efecto mencionado, produce contracción del músculo liso uterino y separación de las fibras de colágeno existentes en el cuello uterino, por lo que se puede utilizar en obstetricia para reinducir el trabajo de parto. Debido a estos efectos, en los países donde el aborto es ilegal, el misoprostol se emplea como abortivo<sup>3</sup>.

En los países donde se se utiliza como abortivo sin éxito durante el primer trimestre de gestación, se informa un espectro de malformaciones congénitas asociadas con la exposición prenatal, que incluyen el síndrome de Moebius, defectos de lapared abdominal, artrogriposis y anomalías por reducción de los miembros, entre otros<sup>4-7</sup>.

El mecanismo patogénico para explicar este tipo de defectos, es un daño vascular o la ruptura de las membranas amnióticas secundarias a la exposición a misoprostol, usualmente si fracasa como abortivo<sup>8</sup>.

Recientemente se han publicado los primeros casos de síndrome de Moebius que se asocian con el uso de misoprostol cuando falla como abortivo en Colombia, y que se detectaron en la consulta de Dismorfología del Hospital Universitario del Valle (HUV) y bajo el sistema de Vigilancia de Malformaciones congénitas del HUV durante un período de 40 meses (enero 2002 a abril 2005)<sup>9</sup>. En este trabajo se presentan nueve casos que se descubrieron con la misma metodología durante un período de 24 meses (mayo 2005 a abril 2007).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Recolección de la información de los pacientes:*

- La Consulta de Dismorfología del HUV, atiende 280 pacientes al año, que vienen sobre todo de Cali y del

Valle del Cauca. Durante el período de observación (1 de mayo de 2005 al 30 de abril de 2007), se identificaron 5 pacientes con malformaciones congénitas asociadas con el empleo prenatal de misoprostol.

- El Sistema de Vigilancia de Malformaciones Congénitas del HUV, funciona bajo la metodología del Estudio Colaborativo de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) desde el primero de marzo de 2004; durante el período de estudio se identificaron 4 pacientes con malformaciones congénitas asociadas con la utilización prenatal de misoprostol.

**Descripción fenotípica de los pacientes.** Los pacientes los atendieron los médicos del Servicio de Dismorfología y se les hizo un diagnóstico sindromático, así como un seguimiento y asesoramiento sobre la enfermedad a sus familias.

**Búsqueda de exposición a posibles teratógenos.** Se interroga a las madres de todos los pacientes que ingresan a la consulta de Dismorfología del HUV, así como a las de los casos detectados por el Sistema de Vigilancia de Malformaciones Congénitas del HUV, sobre exposición a teratógenos, incluidos el misoprostol. Las preguntas se hicieron en confidencialidad.

**Determinación de las causas de efecto adverso por el uso de misoprostol durante el primer trimestre de embarazo.** Para determinar la causa se utilizó el algoritmo de imputabilidad de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo para cada uno de los casos<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

Las madres de los 9 pacientes reconocieron haber utilizado misoprostol con fines abortivos en el primer trimestre del embarazo. De los 7 pacientes incluidos en el estudio, 3 tienen diagnóstico de síndrome de Moebius, 1 síndrome de hipoglosia-hipodactilia, 1 ciclopía, 1 gastrosquisis, 1 secuencia de Klippel Feil y 1 microcefalia. Las dosis de exposición a misoprostol oscilaron entre 200 y 1,000 µg y la exposición tuvo lugar en las semanas 4 a 14 de embarazo (Cuadro 1). Con el algoritmo de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo, el puntaje para cada uno de los casos fue 3 (Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Este artículo muestra cómo en Cali, Colombia hay

**Cuadro 1**  
**Malformaciones presentadas según dosis de misoprostol y vía de administración**

CASO	Malformaciones congénitas	Edad gestacional de exposición (semanas)	Dosis $\mu\text{g}$	
			VO	V V*
1	Síndrome de Moebius	8	400	400
2	Síndrome de Moebius	8	400	400
3	Síndrome de Moebius, pie equino varo, paladar hendido	8	200	0
4	Hipoglosia-hipodactilia, pie equino varo, paladar hendido	9	400	600
5	Holoprosencefalia alobar con ciclopía	4	400	400
6	Gastrosquisis	8	400	400
7	Hidranencefalia	8	400	400
8	Microcefalia	12-14	400	400
9	Secuencia de Klippel Feil	8	400	200

\* Vía de Administración: Vía oral (VO), Vía vaginal (VV)

**Cuadro 2**  
**Algoritmo de imputabilidad de Karch y Lasagna<sup>10</sup> similar para cada uno de los casos aquí presentados expuestos a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo**

		Sí	No	No sabe	Puntaje
1	Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	1
2	El hecho adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0	2
3	La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico	+1	0	0	0
4	La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0	0
5	Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0	-1
6	¿Ocurrió la RAM después de administrar el placebo?	-1	+1	0	0
7	¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
8	La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	0
9	¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0	0
10	¿La RAM se confirmó mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	1
Puntaje total					3

\* Modificado de Naranjo CA, *et al.*<sup>10</sup>

Probada: puntaje  $\geq 9$ . Probable: puntaje de 5 a 8. Posible: puntaje de 1 a 4. Dudosa: puntaje igual a 0. RAM: Reacción adversa al medicamento

una asociación creciente, entre malformaciones congénitas y exposición a misoprostol en el primer trimestre del embarazo con fines abortivos. Los defectos que aquí se informan, no corresponden sólo al síndrome de Moebius, sino también a ciertos defectos por disrupción vascular como gastrosquisis, secuencia de Klippel Feil, hipoglosia-hipodactilia, hidranencefalia, y otros consistentes con algunos informes, pero cuya explicación embriológica no es muy clara como la ciclopía y la microcefalia<sup>8</sup>. Específicamente en el medio de Cali, a través de las mismas fuentes para detectar casos de malformaciones congénitas (MFC), fue posible publicar una serie de 11 casos de MFC relacionadas con la exposición a misoprostol en un período de 4 años<sup>9</sup>. El informe que aquí se presenta corresponde a 9 casos en un período de 2 años, lo que sugiere una tendencia al aumento de MFC que se asocian con al uso de misoprostol durante el embarazo. En esta ocasión el algoritmo de imputabilidad de Karch y Lasagna, modificado por Naranjo, dio un puntaje de 3 para cada uno de los casos lo que significa que el misoprostol es la causa posible a la reacción adversa, en este caso la MFC.

Diferentes estudios han mostrado cómo se asocia la exposición prenatal a misoprostol con los defectos por disrupción vascular, por ejemplo, la secuencia de Moebius, González *et al.*<sup>11</sup> hacen el primer informe de 7 recién nacidos con síndrome de Moebius y el antecedente de uso de misoprostol durante el primer trimestre del embarazo en Brasil en 1993. A partir de esta fecha aparecen diversos artículos sobre la misma asociación. Pastuszak *et al.*<sup>12</sup> en 1998 al comparar la información de madres de pacientes con síndrome de Moebius y los datos de madres de niños con defectos del tubo neural, encontraron aumento en el síndrome de Moebius (OR 29.7; IC 95%, 11.6 a 76.0) en madres que durante el primer trimestre de gestación utilizaron misoprostol.

En el año 2000 se comunican los resultados del primer estudio multicéntrico de caso-control donde se compara la frecuencia de exposición a misoprostol (todos por intento de aborto) en 93 niños con anomalías por disrupción vascular y 279 niños con otro tipo de malformaciones (controles). En ese estudio se catalogaron como malformaciones por disrupción vascular el síndrome de Moebius (n = 29), la reducción transversal de las extremidades (n = 27), la microsomía hemifacial (n = 16), la artrogriposis (n = 9), el quiste porencefálico (n = 2), y la hipoglosia hipodactilia (n = 1). La exposición

a misoprostol ocurrió en 32 de los casos (34.4%) en comparación a 12 controles (4.3%), con una  $p < 0.0000001$ . En 16 casos, el misoprostol se usó entre la quinta y la octava semanas después de la última fecha de la menstruación. Basados en los hallazgos, los autores concluyeron que la exposición prenatal a misoprostol se asocia con defectos por disrupción vascular<sup>11</sup>.

Un reciente metanálisis de 4 estudios que comprenden 4,899 casos de anomalías congénitas y 5,742 controles, comunicó un incremento en el riesgo de anomalías congénitas relacionadas con el uso de misoprostol, específicamente para la secuencia de Moebius (OR = 25.31; 95% IC: 11.11-57.66) y defectos transversos de los miembros (OR = 11.86; 95% IC: 4.86-28.90)<sup>12</sup>.

Sin embargo a través de la base de datos del ECLAMC, no se encontraron diferencias significativas en la exposición al misoprostol en recién nacidos malformados (34/4,673) y no malformados (23/4,980), y no se comunicó ningún caso de síndrome de Moebius, pero se observó relación del uso de misoprostol con defectos en las extremidades como constricciones en anillo, artrogriposis, hidrocefalia, holoprosencefalia y extrofia de vejiga. Todos estos defectos, excepto la holoprosencefalia, se pueden explicar por una disrupción de origen vascular, mecanismo que ha sido propuesto para dilucidar la teratogenicidad del misoprostol<sup>13</sup>.

La asociación de malformaciones en las extremidades, junto con la disfunción de los pares craneales, sugiere una disrupción durante el proceso de morfogénesis de estas regiones en un período crítico del desarrollo embrionario, aproximadamente entre las semanas cuarta y séptima de gestación<sup>14</sup>.

El mecanismo propuesto para el síndrome de Moebius ha sido la flexión en el área craneal en los núcleos 6 y 7, de donde resulta una disminución del flujo sanguíneo y hemorragia y/o muerte celular de las células del núcleo craneal<sup>15,16</sup>.

Es evidente que el uso indiscriminado del misoprostol con fines abortivos en Colombia, y específicamente en Cali, tiene un sub-registro muy importante, debido a una cadena de hechos que pretende impedir a la mujer pagar la sanción impuesta por el código penal para quien atenta contra la continuidad del embarazo y la vida del embrión o feto independientemente de si se logra el objetivo o no. Esta situación se inicia cuando la mujer embarazada que ha utilizado misoprostol, consulta a su centro de atención médica del régimen subsidiado o contributivo por sangrado

vaginal y niega el empleo de cualquier método abortivo. Una vez hecho el diagnóstico de amenaza de aborto o aborto incompleto, la paciente sigue el proceso médico respectivo sin ningún otro interrogante. En algunos casos en los que la paciente confirma el uso del misoprostol para interrumpir el embarazo, el médico no lo consigna en la historia clínica. En el momento en que nace un niño con MFC si el personal médico reconoce las malformaciones descritas en la literatura como relacionadas con la exposición a misoprostol, reinicia el interrogatorio y busca la exposición a agentes teratógenos que incluyen el misoprostol. Si no se conocen los efectos teratogénicos del medicamento ni siquiera se hará el interrogatorio en este momento y sólo cuando al paciente se le remite a Dismorfología, se abordará este tema con la madre. Es importante también anotar las dificultades para obtener esta información si se considera la situación de culpabilidad que esto genera a la madre de un niño con MFC.

Es importante también anotar que el misoprostol tiene un valor muy bajo comparado con otro tipo de intervenciones para terminar un embarazo. En Cali, Colombia, se encuentra misoprostol a un valor cercano a 2 dólares por tableta y la dosis usada empíricamente por las pacientes o recetadas por farmaceutas, es usualmente 2 tabletas orales y 2 vaginales. La fácil adquisición del medicamento para uso abortivo y las graves consecuencias para el feto cuando falla como abortivo deben generar importantes medidas de tipo preventivo y estrategias de intervención desde los entes gubernamentales que manejan la salud sexual y reproductiva, que permitan prevenir el nacimiento de tantos niños con MFC, en algunos casos incompatibles con la vida y otros con discapacidad permanente de alto costo social y para el sistema de salud por el uso de teratógenos como el misoprostol durante el período embrionario y evitar el uso de este medicamento como abortivo.

## REFERENCIAS

1. Norman JE, Thong KG, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet*. 1991; 338:1233-6.
2. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Bogotá: [fecha de acceso mayo 14 de 2008]. Disponible en: <http://www.invima.gov.co>
3. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 63 (Suppl): 131-9.
4. Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB, Coelho HLL. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Lancet*. 1991; 338: 56.
5. González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SMM, daPaz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in the first trimester of pregnancy. *Lancet*. 1998; 351: 1624-7.
6. González CH, Vargas FR, Pérez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, *et al*. Limb deficiency with or without Moebius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet*. 1993; 47: 59-64.
7. Castilla EE, Orioli IM. Teratogenicity of misoprostol: data from the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet*. 1994; 51: 161-2.
8. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000; 107: 519-23.
9. Isaza C, Saldarriaga W, García R, López MC, Suárez F, Zarante I. Riesgos del misoprostol cuando falla como abortivo en el primer trimestre. *Salud UIS*. 2006; 38: 66-70.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
11. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VFA, Sugayama SMM, *et al*. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet*. 2000; 95: 302-6.
12. Dal TdS, Pozzobon F, Serrate S. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2006; 22: 666-71.
13. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000; 107: 519-23.
14. Fons MC, Póo P, Colomer J, Campistol J. Secuencia de Mobius: hallazgos clinicoradiológicos. *Rev Neurol*. 2007; 44: 583-8.
15. Shepard TH. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism. *Lancet*. 1995; 346: 780.
16. Shepard TH, Lemire RJ. Möbius syndrome after misoprostol: a possible teratogenic mechanism (abstract). *Teratology*. 1996; 53: 86.