

# **Misoprostol y teratogenicidad: Revisión de la evidencia**

Informe de una reunión  
organizada por el  
Population Council  
New York, New York

22 de mayo de 2002

Editores:

Neena M. Philip  
Caitlin Shannon  
Beverly Winikoff

Esta publicación es un proyecto de colaboración entre *Population Council* y *Gynuity Health Projects*. La traducción del documento al Español ha sido coordinada por *Gynuity Health Projects*.

**Population Council**

One Dag Hammarskjold Plaza  
New York, NY 10017 USA  
212.339.0500  
fax: 212.755.6052  
e-mail: [pubinfo@popcouncil.org](mailto:pubinfo@popcouncil.org)  
[www.popcouncil.org](http://www.popcouncil.org)

**Gynuity Health Projects**

15 East 26<sup>th</sup> Street, #1609  
New York, NY 10010  
212.448.1230  
fax: 212.448.1260  
e-mail: [pubinfo@gynuity.org](mailto:pubinfo@gynuity.org)  
[www.gynuity.org](http://www.gynuity.org)

© 2003 The Population Council, Inc.

## Antecedentes

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E<sub>1</sub>, comercializado actualmente por Pharmacia bajo el nombre de Cytotec<sup>®</sup> para la prevención y tratamiento de úlceras gástricas. El medicamento es económico y ha sido aprobado en más de 80 países. Se han publicado numerosos artículos científicos que muestran la seguridad y efectividad del producto cuando se emplea en diversas indicaciones reproductivas como la maduración cervical y la interrupción temprana del embarazo. Debido al gran número de publicaciones sobre estas indicaciones, el misoprostol se emplea extensamente en salud reproductiva y tiene el potencial de mejorar la vida de muchas mujeres en el mundo.

Las propiedades abortivas del misoprostol son bien conocidas por los profesionales de la salud y con frecuencia también por el público. Como el medicamento está disponible a bajo precio, muchas mujeres han decidido auto-administrárselo para interrumpir sus embarazos. La industria farmacéutica, los grupos feministas y los especialistas en salud pública han manifestado con preocupación que si el intento de aborto falla y el embarazo continúa hasta llegar a término, la exposición fetal *in útero* al misoprostol, puede incrementar el riesgo de anomalías congénitas. La mayor y mejor documentada casuística de auto-administración de misoprostol para inducir el aborto proviene de Brasil. El caso de Brasil, por lo mismo, ofrece una oportunidad única para estudiar el potencial teratogénico del misoprostol.

### *El caso de Brasil*

El aborto es permitido en Brasil únicamente en ciertas circunstancias (para salvar la vida de la mujer o en caso de violación), y por lo tanto el aborto clandestino es frecuente. Se ha estimado que en 1991 se presentaron 1.433.350 abortos, lo cual equivale a una tasa de 36.5 abortos por cada 1.000 mujeres en edad reproductiva (15-49 años).<sup>1</sup> A pesar de las restricciones legales, las mujeres brasileñas han tenido en promedio 1.3 abortos al llegar a la edad de 50 años.<sup>1</sup> El Cytotec<sup>®</sup> fue aprobado en Brasil en el año de 1986 para el tratamiento de úlceras gástricas y con frecuencia se obtenía directamente en las farmacias sin necesidad de prescripción. El empleo del medicamento se generalizó no solamente para las indicaciones gastrointestinales sino también para la interrupción del embarazo. De acuerdo con una encuesta realizada en 7 hospitales de Río de Janeiro en 1991, aproximadamente 57% de las mujeres admitidas al hospital con abortos incompletos refirieron haber utilizado misoprostol.<sup>2</sup> En Recife, el uso del medicamento para interrumpir el embarazo se asoció a la reducción de la morbilidad por aborto.<sup>3</sup> Sin embargo, dos años después de haber sido aprobado el misoprostol, surgieron campañas nacionales para exigirle al gobierno retirar el Cytotec<sup>®</sup> de las farmacias o expenderlo únicamente bajo prescripción médica. Como consecuencia, los gobiernos de varios estados brasileños empezaron a controlar su disponibilidad. En mayo de 1991 las autoridades de Río de Janeiro restringieron el uso del misoprostol a los hospitales únicamente. En julio, el estado de Ceara impuso una prohibición total que aún se encuentra vigente. El mismo mes, el Ministro de Salud dictó nuevas normas según las cuales el misoprostol se podía obtener solamente bajo prescripción médica en farmacias oficiales.<sup>4</sup>

Simultáneamente, a comienzos de 1991 surgieron inquietudes sobre la seguridad del misoprostol, al presentarse en Ceara los primeros casos de alteraciones fetales asociadas al misoprostol.<sup>5,6</sup> Como las estimaciones sugerían que del 5-10% de las mujeres expuestas al misoprostol continuaban su embarazo hasta llevarlo a término, los riesgos de teratogenicidad después de un aborto fallido y continuación del embarazo fueron considerados altos. Como resultado, los esfuerzos de vigilancia existentes (i.e. el Estudio Colaborativo de Malformaciones Congénitas en América Latina y el Servicio de Información de Teratógenos) centraron su atención en las alteraciones fetales asociadas al uso de misoprostol. Adicionalmente, empezaron a aparecer en la literatura informes anecdóticos sobre anomalías en niños/as expuestos *in útero* al misoprostol,<sup>7-11</sup> seguidos de estudios epidemiológicos más formales.<sup>12-15</sup>

### ***Clasificación de productos según teratogenicidad***

En 1979, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA), desarrolló una guía terapéutica sobre el uso de sustancias durante el embarazo. El propósito de la guía es proporcionar a los médicos elementos con los cuales evaluar el riesgo para el feto, cuando la mujer embarazada emplea una determinada sustancia. La guía incluye 5 categorías:

*A.: No hay evidencia de riesgo en los estudios controlados.* Estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo para el feto.

*B: No hay evidencia de riesgo en humanos.* Los hallazgos en animales indican riesgo; pero no los hallazgos en humanos; o, en el caso en que no se han completado estudios adecuados en humanos, los resultados en animales son negativos.

*C: No se han descartado los riesgos.* No se han realizado estudios en humanos, y los estudios en animales pueden evidenciar riesgo fetal o no hay estudios en animales; sin embargo, los beneficios potenciales pueden justificar los riesgos potenciales.

*D: Evidencia positiva de riesgo:* Los resultados de estudios durante el período de investigación o después de la comercialización evidencian riesgo para el feto; sin embargo, los beneficios potenciales pueden sobrepasar los riesgos potenciales.

*X: Contraindicado durante el embarazo.* Estudios en animales o humanos o los resultados de estudios durante el periodo de la investigación o después de la comercialización evidencian riesgo para el feto, el cual claramente sobrepasa cualquier posible beneficio.

El riesgo para el feto en este esquema implica cualquier clase de daño y no solamente el riesgo específico de alteraciones congénitas. La clasificación del misoprostol es X y por lo mismo estaría contraindicado durante el embarazo. Esta clasificación se basa en las propiedades abortivas conocidas del misoprostol. La teratogenicidad no fue un determinante en la clasificación cuando se registró originalmente en los Estados Unidos. En 1994 La Sociedad de Teratología concluyó que las categorías de 1979 no eran útiles para la guía terapéutica y por lo tanto debían ser eliminadas de las etiquetas de los medicamentos. En su lugar, la Sociedad sugirió incluir indicaciones en las etiquetas que presentaran los datos disponibles sobre el

desarrollo de toxicidad del medicamento y proporcionaran estimativos del riesgo de teratogenicidad del mismo.<sup>16</sup>

En abril de 2002, la etiqueta del misoprostol fue cambiada con el fin de resaltar la distinción entre los riesgos generales para el bienestar del feto y la teratogenicidad específicamente. La etiqueta claramente indica que las mujeres deben ser avisadas de la propiedad abortiva del misoprostol y deben ser prevenidas de no dar el medicamento a otras mujeres. Indica también que aunque algunas anomalías congénitas se han asociado a la exposición fetal al medicamento, no se ha demostrado un mecanismo de teratogenicidad. Advierte que ha habido reporte de anomalías (incluyendo defectos craneales, parálisis de los nervios craneales, malformaciones faciales y defectos de las extremidades) después de la exposición *in útero* al misoprostol, pero también indica que el medicamento “no es fetotóxico o teratogénico en ratas y conejos a dosis 625 y 63 veces la dosis de los humanos, respectivamente.”<sup>17</sup>

### **Evaluando la Teratogenicidad del Misoprostol**

En mayo 22 de 2002, el Population Council reunió un pequeño grupo de expertos en los campos de embriología, obstetricia y ginecología, epidemiología, teratología, fisiología y desarrollo de medicamentos, para discutir los posibles efectos teratogénicos del misoprostol. En una reunión de un día completo, los participantes revisaron la evidencia embriológica y epidemiológica existente, e identificaron importantes implicaciones políticas, como también las necesidades futuras de investigación.

Para formular un paradigma en la evaluación del misoprostol como agente teratogénico, se revisaron los criterios que establecen la teratogenicidad de un agente sobre los humanos,<sup>18,19</sup> y los incluyeron en la siguiente lista para la discusión:\*

1. Teratogenicidad en animales
2. Selección cuidadosa de casos clínicos
3. Patrón reconocido de anomalías
4. Exposición confirmada al agente en etapa(s) crítica(s) del desarrollo
5. Verosimilitud biológica
6. Mayor prevalencia sustancial y estadística en fetos expuestos versus fetos no expuestos
7. Consistencia entre los estudios epidemiológicos
8. Mayor incidencia de anomalías en una población después de introducir el agente

Los participantes aplicaron los 8 criterios anteriores a la evidencia disponible sobre el misoprostol con el fin de evaluar la posibilidad de teratogenicidad del medicamento.

#### ***Criterio 1: Teratogenicidad en animales***

El fabricante del misoprostol ha expresado, después de considerables pruebas en ratas y conejos, que no se ha encontrado una asociación entre el misoprostol y anomalías congénitas.<sup>20</sup> Al revisar

---

\* Los criterios 2,4 y 7 son esenciales. Los otros criterios son útiles, pero no esenciales.

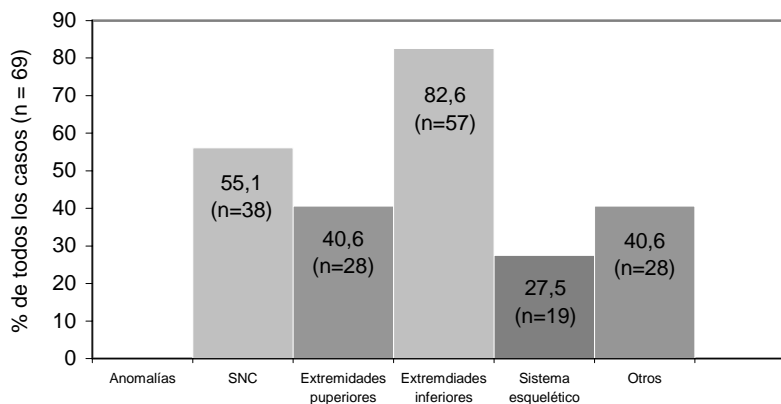
la literatura científica solamente se encuentra un estudio que evalúa la embriotoxicidad del misoprostol en modelos animales. Según éste, existe una asociación estadística entre el misoprostol y las malformaciones.<sup>21</sup> Sin embargo, esta asociación no establece que las alteraciones fetales se presenten en humanos después de la exposición *in útero* al misoprostol, por cuanto los modelos animales de teratogenicidad tienen limitado valor al predecir la teratogenicidad en humanos. Los estudios de casos y los estudios epidemiológicos documentando la exposición humana suministran mayor evidencia que los modelos animales y, a la vez, nos indican que se deben realizar estudios epidemiológicos, en caso de no existir.

**Criterio 2: Selección cuidadosa de casos clínicos**

En una búsqueda electrónica en PubMed empleando las palabras “misoprostol”, “prostaglandina,” “defectos congénitos,” “anomalías congénitas,” “malformaciones congénitas” y “teratogenicidad,” se identificaron 6 artículos, en los cuales se presentan 69 casos sobre defectos congénitos asociados al misoprostol durante el embarazo.<sup>7-11,22</sup> Casi todos los casos (97.1%, n=67) fueron documentados en Brasil. En un caso (Estados Unidos) se documentó la presencia de anomalías congénitas en un mortinato y solamente en un caso (Sur África) se supervisó médicamente y se registró el uso de misoprostol. Todos los demás casos parecen corresponder a pacientes que se auto-prescribieron, se auto-administraron, y sobre los cuales no hubo uso supervisado del misoprostol.

Se describieron más de 35 diferentes anomalías que se pueden categorizar por grupos anatómicos (Figura 1). Los defectos de las extremidades inferiores fueron los más frecuentemente descritos y se presentaron en las cuatro quintas partes (82.6%, n=57) de todos los casos. Más de la mitad de los casos (55.1%, n=38) presentaron anomalías del sistema nervioso central, mientras que dos quintas partes (40.6%, n=28) y una cuarta parte (27.5%, n=19) presentaron anomalías de las extremidades superiores y del sistema esquelético, respectivamente. Dos quintas partes (40.6%, n=28) de los casos presentaron otras anomalías como defectos de los genitales, los ojos o el paladar. Por otra parte, se describieron 17 casos con anomalías de las extremidades inferiores, sin especificar la extremidad comprometida. Estos defectos, por tanto, no se han incluido en la anterior descripción de frecuencias.

**Figura 1. Clases de Anomalías**



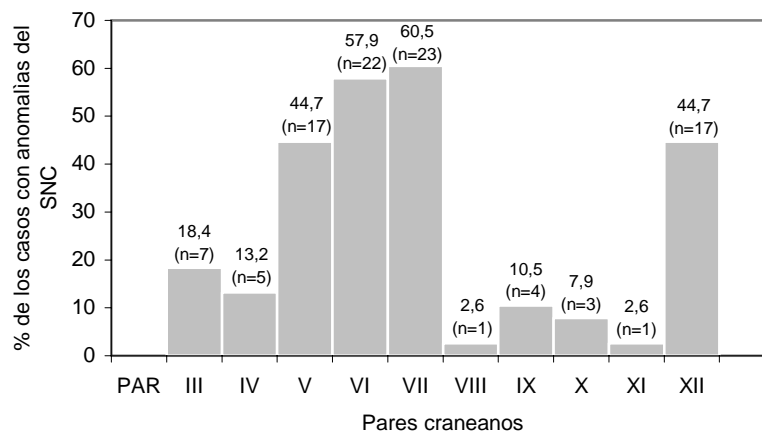
*Anomalías de las extremidades inferiores:* Entre los casos con anomalías de los miembros inferiores (n=57), la anomalía más frecuentemente descrita fue equinovaro (pie chapín) (80.7%, n=46) (Tabla 1). Una sexta parte de los casos (15.8%, n=9) presentó meromelia (ausencia parcial de una extremidad), y una séptima parte presentó artrogriposis (constricción de las articulaciones) (14.0%, n=8). No hubo casos de amelia (ausencia total de una extremidad).

*Anomalías del sistema nervioso central.* Los defectos más comunes entre los casos de anomalías del sistema nervioso central (n=38) comprometían los nervios craneanos (Figura 2). Las anomalías se encontraron en los pares craneanos III-XII; la mayor parte de ellas comprometiendo los pares craneanos VI (57.9%, n=22) y VII (60.5%, n=23). Los pares craneanos V y XII siguieron en orden de compromiso, presentando anomalías en menos de la mitad de los casos (44.7%, n=17).

**Tabla 1. Anomalías de las extremidades inferiores (n=57)**

	%	n
Equinovaro	80.7	46
Meromelia	15.8	9
Artrogriposis	14.0	8
Luxación de cadera	10.5	6
Bandas amnióticas/constricciones en anillo	8.8	5
Sindactilia	8.8	5
Hipoplasia/agenesia de las uñas	7.0	4
Braquidactilia	1.8	1

**Figura 2. Anomalías de los Pares craneanos (n=38)**



Muchos de los casos con anomalías del sistema nervioso central presentaron todas o algunas de las características del síndrome de Mobius. El síndrome de Mobius es una entidad rara caracterizada por la pérdida de la función de los pares craneanos motores y se considera que existe una relación entre el síndrome de Mobius y la exposición fetal al misoprostol. Se han identificado aproximadamente 300 casos del síndrome de Mobius en la literatura médica, pero su

prevalencia e incidencia son desconocidas. Se ha estimado que aproximadamente 2% de los casos tiene causas genéticas. \*\* La definición exacta y los criterios de diagnóstico varían en la literatura médica; sin embargo, el síndrome se asocia, por lo general a diplegia facial congénita (parálisis en ambos lados de la cara). Con frecuencia, se acompaña de anomalías congénitas de las extremidades.<sup>23</sup>

En general, se cree que los pares craneanos VI-XII (con excepción del VIII par) están comprometidos en el síndrome de Mobius. El VII par está comprometido en todos los casos descritos, mientras que el VI par lo está solamente en tres cuartas partes de los casos. El XII par está comprometido en un pequeño número de casos y los pares III y IV en un número todavía menor de casos.<sup>23</sup>

De 38 casos con anomalías del sistema nervioso central, solamente 3 (7.9%) fueron diagnosticados como síndrome de Mobius. La mayor parte de los 23 casos con compromiso del VII par, también presentaron compromiso del VI par (91.3% n=21) y del XII par (69.6%, n=16). De 24 casos con alteraciones de los pares craneanos VI, VII o XII, 70.8% (n=17) presentaron defectos de los tres pares craneanos. Por otra parte, las anomalías concurrentes de los pares VI y VII se asociaron positivamente a anomalías de las extremidades superiores (p<0.004, n=69), pero no con anomalías de las extremidades inferiores (p<0.352, n=69).

*Anomalías de las extremidades superiores:* Aproximadamente la mitad de los casos con anomalías de las extremidades superiores (n=28) se presentaron con meromelia (46.4%, n=13) (Tabla 2). Doce de trece casos de meromelia presentaron agenesia o ausencia de las falanges. La quinta parte de los casos (21.4%, n=6) presentó sindactilia (fusión de las membranas de los dedos), y un número similar, bandas amnióticas/constricciones en anillo y artrogriposis (constricciones en las articulaciones) (cada uno 17.9%, n=5). No se describieron casos de amelia.

**Tabla 2. Anomalías de las extremidades superiores (n=28)**

	%	n
Meromelia	46.4	13
Sindactilia	21.4	6
Bandas amnióticas/constricciones en anillo	17.9	5
Artrogriposis	17.9	5
Hipolasia)agenesia de las uñas	14.3	4
Braquidactilia	7.1	2
Polidactilia	3.6	1

\*\* Aun no se ha establecido la patofisiología del síndrome de Mobius. Han recibido particular atención las teorías de etiología vascular. Una teoría sugiere que puede ser el resultado de la interrupción del flujo sanguíneo en la arteria basilar o de la regresión prematura de las arterias primitivas del trigémino. Una segunda teoría sugiere que es el resultado de trastornos de la arteria subclavia. La asociación frecuente entre las alteraciones en las extremidades con el síndrome de Mobius sugiere que en alguna forma se altera la morfogénesis normal. Estas alteraciones se presentan más probablemente durante las semanas 4 a 8 de la gestación, etapa crítica en el desarrollo de las extremidades.<sup>23</sup>



### ***Criterio 3: Patrón reconocido de anomalías***

Casi todas las anomalías descritas se pueden incluir en uno de los siguientes grupos: anomalías de los miembros inferiores, anomalías del sistema nervioso central y anomalías de los miembros superiores. El equinovaro (pie chapín) es la anomalía más frecuentemente encontrada (66.7%, n=46), seguida por las anomalías del sistema nervioso central, en especial las de los pares craneanos VII (33.3%, n=23), VI (31.9%, n=22), V (24.6%, n=17) y XII (24.6%, n=17). La agenesia o falta de los dedos (18.8%, n=13) es la siguiente anomalía en prevalencia. Aunque se ha documentado una variedad de anomalías después de la exposición *in útero* al misoprostol, no parece que ellas constituyan un síndrome específico. Una alteración específica o un síndrome podrían ser útiles para sustentar la teratogenicidad del misoprostol.

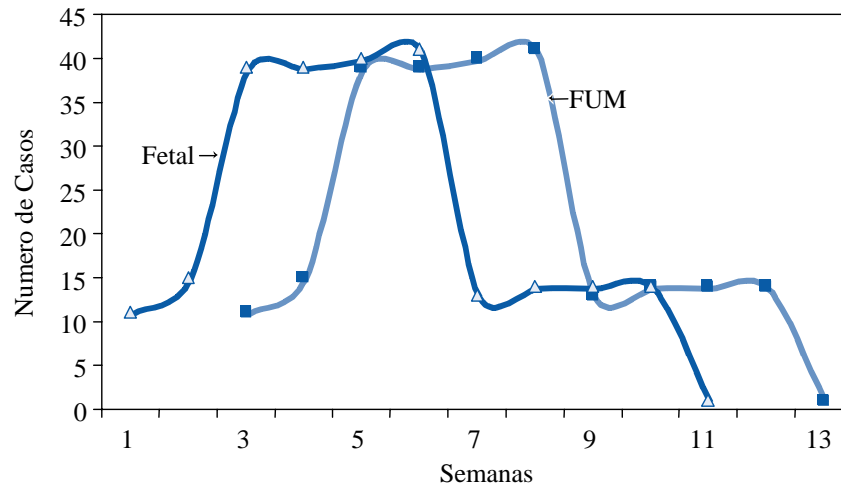
### ***Criterio 4: Exposición confirmada al agente en etapa(s) crítica(s) del desarrollo***

La exposición al misoprostol en los 69 casos estudiados se puede describir teniendo en cuenta la edad gestacional en el momento de la exposición, el número de días de exposición, la dosis total administrada y la vía de administración.

*Edad gestacional en el momento de la exposición.* Todos los datos sobre la edad gestacional en el momento de la exposición están sujetos a un sesgo de memoria porque la exposición es establecida varios meses después del nacimiento. Además, casi todas las mujeres se automedicaron y por lo mismo no es posible determinar clínicamente (i.e. por examen bimanual o ultrasonido) la edad gestacional el día o los días en que tuvo lugar la exposición. Finalmente, la edad gestacional no fue consistentemente determinada en todos los casos y algunas veces fue necesario hacer interpretaciones. Cuando en alguno de los casos la edad gestacional en el momento de la exposición no era explícita, se suponía que la edad gestacional se basaba en la fecha de la última menstruación (FUM), y la edad embrio/fetal se calculaba basándose en la edad gestacional reportada (Figura 3).

En la mayor parte de los casos la exposición al misoprostol se presentó entre la tercera y la sexta semanas del desarrollo embrionario (5-8 semanas a partir de la FUM). En pocos casos hubo exposición durante las dos primeras semanas de desarrollo (3-4 semanas a partir de la FUM, es decir, antes de perder la primera menstruación); pero los casos aumentaron notablemente en la tercera semana de desarrollo (5 semana a partir de la FUM, esto es, durante la semana siguiente a la pérdida de la menstruación). Muy pocos casos de exposición se presentaron después de la sexta semana de desarrollo (8 semanas a partir de la FUM), y ninguno después de la semana 11 de desarrollo (13 semanas a partir de la FUM).

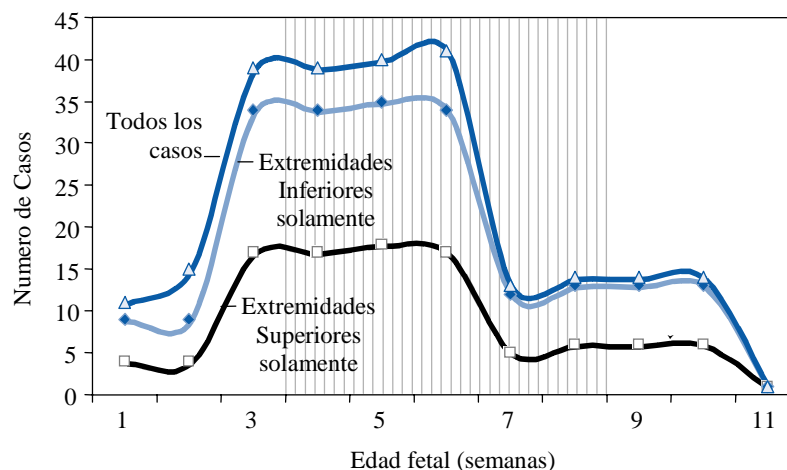
**Figura 3. Edad gestacional en el momento de la exposición**



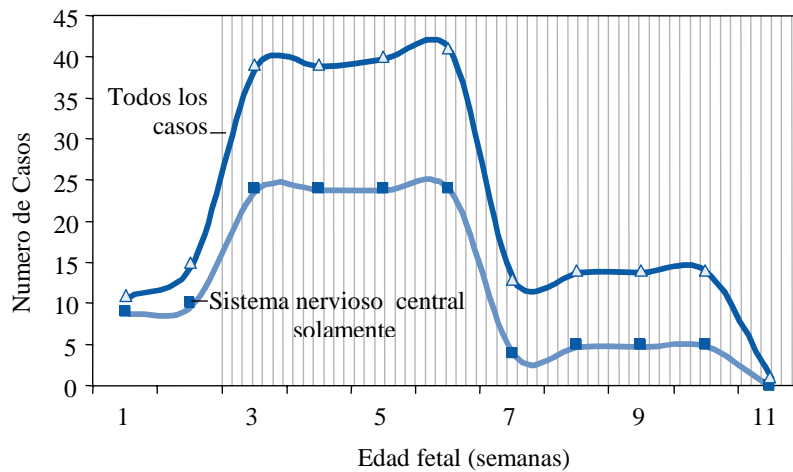
Basados en esta información, es posible comparar la edad gestacional en el momento de la exposición con el período de mayor sensibilidad en el desarrollo de cada uno de los tres sistemas afectados. Para las extremidades, el período de mayor sensibilidad está comprendido entre los días 24 a 36 después de la fertilización (aproximadamente 5.5-7.5 semanas a partir de la FUM o 3.5-5 semanas de edad embrio/fetal). El período de menor sensibilidad se extiende desde el día 36 hasta el día 56 después de la fertilización (7-10 semanas a partir de la FUM o 5-8 semanas de edad embrio/fetal). Durante el período de mayor sensibilidad, particularmente antes del día 33 se producen las anomalías más severas (por ejemplo: ausencia de las extremidades y las manos). La exposición tóxica en los días 34-36 después de la fertilización puede dar como resultado alteraciones menos severas, como la falta de los pulgares. Entre los casos presentados con alteraciones de las extremidades asociadas al uso de misoprostol, la exposición, en un gran número de casos, tuvo lugar durante el período de sensibilidad. Muchos de esos casos correspondieron al período de mayor sensibilidad (Figura 4).

Para el sistema nervioso central, el período de mayor sensibilidad se extiende desde la tercera semana hasta la semana 16 del desarrollo (5-18 semanas a partir de la FUM). En consecuencia, en el mayor número de casos con alteraciones del sistema nervioso central se encontró que la exposición al misoprostol tuvo lugar durante el período de mayor sensibilidad (Figura 5).

**Figure 4. Período de sensibilidad: Extremidades**



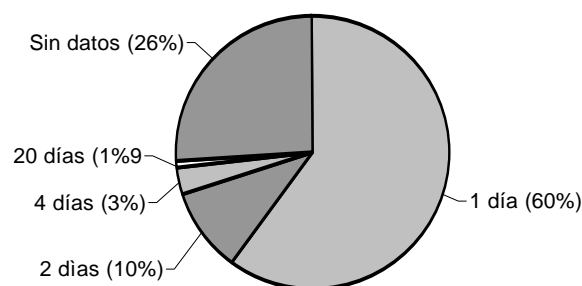
**Figura 5. Período de sensibilidad: Sistema nervioso central**



Parece ser que el período de exposición en la mayoría de los casos presentados, es consistente con el período de sensibilidad para el desarrollo de cada una de las anomalías más importantes. Esta consistencia es evidente en el caso de las anomalías de las extremidades superiores e inferiores y en el caso de las anomalías del sistema nervioso central.

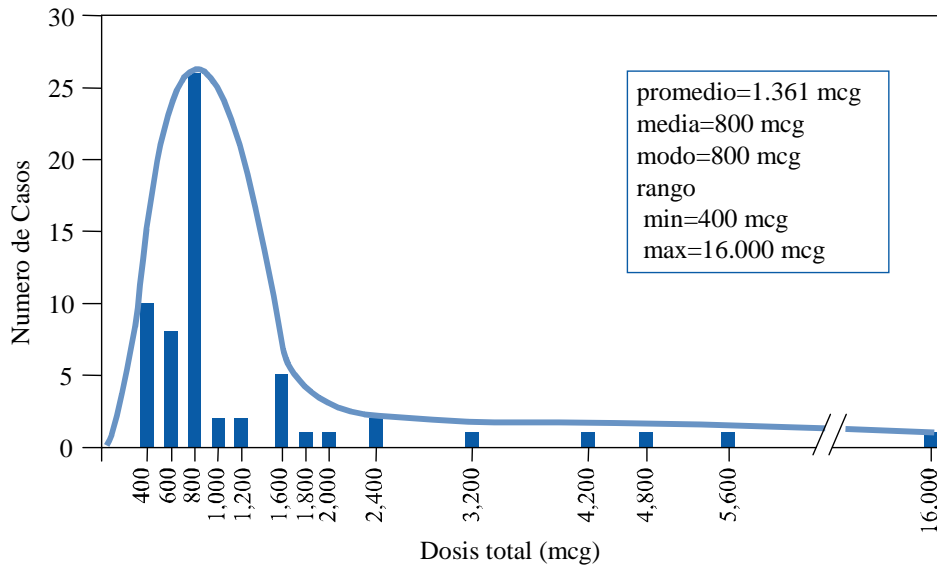
*Número de días de exposición.* Más de la mitad de las mujeres (59.4%, n=41) se auto-administraron misoprostol solamente un día y una décima parte (10.1%, n=7) lo hicieron dos días (Figura 6). Dos mujeres emplearon misoprostol durante 4 días, y una mujer lo hizo durante 20 días. No hay datos disponibles para 18 mujeres (26.1%). La dosis más frecuentemente empleada fue de 800 mcg por día (27.5% de las 69 mujeres). Un 10.1% empleó 600 mcg por día y otro 10.1%, 400 mcg por día.

**Figura 6. Días de exposición al misoprostol (N=69)**



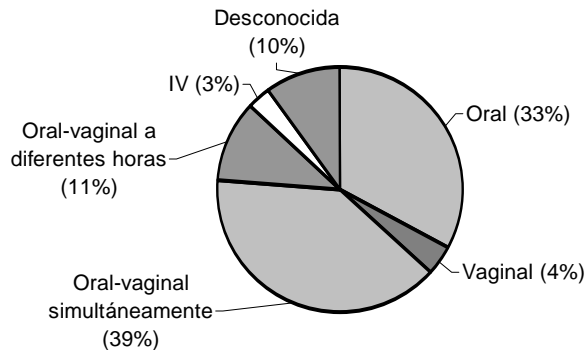
*Dosis total.* De los 69 casos presentados, 62 presentaron datos de la dosis total de misoprostol empleada, la cual varió entre 400 mcg y 16.000 mcg. La dosis promedio fue de 1.361 mcg. La dosis media y la modal fueron de 800 mcg (Figura 7). No hay diferencias en cuanto a la dosis total para los tres grupos de anomalías.

**Figura 7. Dosis total (n=62)**



*Vía de administración.* El misoprostol se administró en una de las siguientes 6 formas: vía oral solamente, vía vaginal solamente, vía oral y vaginal simultáneamente, vía oral y vaginal a diferentes horas, vía endovenosa y vía desconocida (Figura 8). Dos quintas partes de las mujeres (39.1%, n=27) se auto-administraron el misoprostol simultáneamente por vía oral y vaginal. Una tercera parte (33.3%, n=23), por vía oral solamente. No hubo datos disponibles para una décima parte de las mujeres (10.1%, n=7). Dos mujeres indicaron haberse aplicado el misoprostol por vía endovenosa. Sin embargo esto es poco probable, si se tiene en cuenta que la presentación farmacéutica del misoprostol es solamente en tabletas. No se encontraron diferencias en cuanto a la vía de administración entre los tres grupos de anomalías.

**Figura 8. Vía de administración del misoprostol (N=69)**



### ***Criterio 5: Verosimilitud Biológica***

De las teorías propuestas sobre el mecanismo de teratogenicidad del misoprostol, una de ellas hace referencia a las contracciones uterinas que produce el misoprostol. La teoría establece que las contracciones inducidas por el misoprostol pueden flejar el embrión en el área de los pares craneanos VI y VII con lo cual se produce una reducción del flujo sanguíneo en dicha área, que da como resultado hemorragia y/o muerte de las células en los núcleos craneanos.<sup>24</sup>

Con mayor frecuencia se propone como mecanismo de teratogenicidad del misoprostol la ruptura vascular causada por las fuertes contracciones uterinas. Las contracciones pueden ocasionar compresión física sobre la unidad feto-placentaria, produciendo hipoperfusión (reducción del flujo sanguíneo), hipoxia (reducción del suministro de oxígeno), u oclusión vascular en el feto, dependiendo de la intensidad de las contracciones y el período de exposición. En el caso de las alteraciones de las extremidades, la alteraciones por reducción de la parte terminal pueden ser el resultado de las contracciones que afectan el plexo capilar del feto, el cual es muy sensible durante las primeras etapas del desarrollo. En la etapa en que se desarrollan los vasos primitivos del plexo capilar, se pueden producir trastornos del plexo debido a los presión y ocasionar alteraciones. Por ejemplo, los trastornos de la vena marginal del plexo se han relacionado con alteraciones en la parte terminal de las extremidades. Estas lesiones pueden conducir a fallas en la apoptosis (muerte celular) y sindactilia (fusión de las membranas de los dedos). Sin embargo, no ha sido posible establecer qué tan severo debe ser el daño para que se produzcan determinadas alteraciones en el desarrollo.

El proceso de ruptura vascular es complejo y los efectos esperados en el feto son múltiples de acuerdo con el mecanismo, la severidad y el momento en que se presenta. Por ejemplo, la exposición al misoprostol puede presentarse durante el período embrionario, sin embargo, el defecto se puede producir más tarde por insuficiencia placentaria afectando el desarrollo en un período posterior de la gestación. En consecuencia, este efecto “retardado” puede producir

alteraciones por reducción de las extremidades, las cuales no siempre se asocian al período real en el que se presentó la exposición.

Los efectos del misoprostol también se pueden presentar a nivel molecular. Debido a diferencias genéticas, algunos fetos pueden ser más susceptibles que otros a ciertos efectos teratogénicos, ocasionándose defectos en algunos órganos y en otros no. La mayor parte de los expertos no cree que el misoprostol actúe a nivel molecular o celular para producir alteraciones; sin embargo, el estudio detallado de la teratología molecular en el futuro cercano, podrá proporcionarnos una mejor comprensión de este aspecto de la teratogenicidad.

Como otras prostaglandinas se han asociado a la aparición de alteraciones fetales debido al estímulo de las contracciones uterinas que contribuyen a cambios en la unidad feto-placentaria, es tentador utilizar estos ejemplos como referencia para entender el potencial teratogénico del misoprostol. Se debe advertir, sin embargo, que las contracciones inducidas por diferentes prostaglandinas no son necesariamente equivalentes. Cada prostaglandina actúa sobre receptores uterinos específicos produciendo contracciones de intensidad variable y resultados teratológicos también variables.

En este punto, parece existir un mecanismo biológicamente aceptable que explica la teratogenicidad del misoprostol. Es razonable proponer que las contracciones inducidas por el misoprostol pueden ocasionar una serie de defectos que se inician en la alteración de la unidad feto-placentaria.

***Criterio 6: Mayor prevalencia sustancial y estadística en fetos expuestos versus fetos no expuestos.***

Los estudios de casos son útiles para establecer el potencial teratogénico del misoprostol, pero no deben ser tomados equivocadamente como prueba de un efecto teratogénico real. Para determinar la asociación entre el misoprostol y los defectos congénitos, es necesario realizar estudios comparativos de casos y controles.

Es difícil cuantificar con exactitud la prevalencia de estas anomalías en estudios basados en la población, porque la incidencia de dichas anomalías es muy baja. Los estudios prospectivos en humanos podrían suministrar la mayor evidencia, pero requieren muestras demasiado grandes y son demasiado costosos al investigar una rara exposición y un resultado aún más raro. En el estudio de Schuler y colaboradores,<sup>13</sup> la incidencia de alteraciones congénitas –incluyendo constricciones en anillo de los brazos, hepatoesplenomegalia (aumento del tamaño del hígado y del bazo), hipertensión pulmonar, circulación fetal persistente, cataratas oculares, criptorquidismo (testículos sin descender) y hemangioma cavernoso (tumor vascular)– en 67 niño/as expuestos al misoprostol *in útero* y en 81 no expuestos, es del 3% y el 2.5%, respectivamente (RR=1.21; IC, 0.17, 8.35); diferencia que no es significativa. Debido al tamaño reducido de la muestra, el estudio tiene una potencia estadística (i.e., la probabilidad de rechazar los resultados que indican que no hay diferencia significativa entre los grupos de estudio, a pesar de que en realidad exista una diferencia) de solamente 5% para detectar un riesgo relativo del 1.21 a un nivel de significancia del 5%. Para detectar un riesgo relativo estadísticamente

significativo de 2 (a un nivel del 5% de alteraciones en los niños expuestos versus el 2.5% o menos en los niños no expuestos), hubiera sido necesario estudiar 880 niño/as expuestos y 880 no expuestos. Como la exposición es rara en la población general (Orioli y Castilla<sup>14</sup> estiman que la tasa de exposición es del 0.6%), un estudio longitudinal como este hubiera requerido haber investigado 146,667 niños para poder encontrar 880 expuestos al misoprostol. Por otra parte, los estudios de casos y controles pueden proporcionar eficientemente evidencia causal para determinar el potencial teratogénico.

Para determinar la mayor prevalencia de alteraciones en niño/as expuestos al misoprostol que en niño/as no expuestos, se deben considerar los siguientes criterios en cualquier estudio confiable.

- *Temporalidad de la asociación.* La exposición al misoprostol debe tener lugar antes de presentarse la alteración.
- *Magnitud de la asociación.* En un estudio prospectivo, la magnitud de la asociación debe indicar que la incidencia de las alteraciones en los niño/as expuestos es substancialmente mayor que en los niño/as no expuestos. En un estudio retrospectivo (estudio de casos y controles), la incidencia de exposición *in útero* al misoprostol debe ser substancialmente mayor en los casos (sujetos con alteraciones) que en los controles (sujetos sin alteraciones).
- *Relación dosis-respuesta.* La tasa de probabilidad debe aumentar con la elevación de los niveles de exposición al misoprostol. Un efecto umbral también puede aumentar la confiabilidad en una relación de causalidad entre la exposición *in útero* al misoprostol y la presencia de alteraciones.

Tres estudios en humanos (Pastuszak y col.,<sup>12</sup> Orioli y Castilla,<sup>14</sup> y Vargas y col.<sup>15</sup>), realizados en Brasil, tienen un diseño metodológico adecuado (incluyendo potencia estadística) para determinar que la prevalencia de alteraciones en niño/as expuestos al misoprostol es mayor que en los niño/as no expuestos. En los tres estudios, se ha reportado que la administración del misoprostol tuvo lugar en la primera parte del período gestacional, más exactamente durante el primer trimestre. Es difícil establecer en estos estudios una verdadera asociación de temporalidad entre la exposición al misoprostol y la aparición de alteraciones congénitas por cuanto no es posible identificar las anomalías sino después del nacimiento y teóricamente pueden haberse causado antes de la exposición al misoprostol.

En los tres estudios, existe una asociación sólida y mensurable entre la exposición al misoprostol y las alteraciones congénitas. Pastuszak y col. han presentado un estudio de casos y controles para comparar la frecuencia de uso de misoprostol durante el primer trimestre de embarazo por madres con hijo/as que presentaban el síndrome de Mobius y por madres de niño/as con trastornos del tubo neural. Los autores encontraron que los niño/as con el síndrome de Mobius tenían una posibilidad 29.7 veces mayor (IC 95%, 11.6, 76.0) de haber sido reportados como expuestos *in útero* al misoprostol que los niño/as con trastornos del tubo neural.

Orioli y Castilla realizaron un estudio de casos y controles para investigar si las alteraciones congénitas se relacionaban con la exposición al misoprostol. Los casos se tomaron de un registro de alteraciones congénitas y como controles se tomaron cada niño/a del mismo sexo nacido sin

alteraciones en el mismo hospital, inmediatamente después del niño/a nacido con malformaciones. No se encontraron mayores diferencias en cuanto a la exposición al misoprostol entre los niño/as con malformaciones y los niño/as sin malformaciones. Sin embargo, al revisar los datos publicados por los investigadores, parece ser que algunas de estas alteraciones podrían estar asociadas a la exposición al misoprostol. Para esta revisión se tomaron los casos de niño/as que presentaban alguna de las 15 alteraciones congénitas descritas en la literatura como relacionadas con el uso del misoprostol o alguna de las 13 alteraciones encontradas en el registro entre niño/as expuestos al misoprostol. La frecuencia de exposición al misoprostol entre los casos que presentaron cada una de las 28 alteraciones se comparó con la frecuencia de exposición entre todos los controles considerados en el estudio. De las 28 comparaciones entre los casos (niño/as con alteraciones) y los controles (niño/as sin alteraciones), 11 comparaciones resultaron ser estadísticamente significativas. Tan sólo 1.5 de tales comparaciones se esperaría que fueran significativas por azar.<sup>14</sup>

En el estudio de casos y controles de Vargas y col. se comparó la frecuencia de la exposición *in útero* al misoprostol entre niño/as con trastornos vasculares y niño/as con otros trastornos. Los investigadores encontraron que los niño/as con trastornos vasculares tenían una posibilidad 22.0 veces mayor (IC 95%, 7.3, 81.3) de haber estado expuestos al misoprostol que los niño/as con otros trastornos. Además, los niño/as con el síndrome de Mobius tenían una posibilidad 7.0 veces mayor de haber estado expuestos al misoprostol, y los niño/as con defectos por reducción de la parte terminal de las extremidades en un plano transversal tenían una posibilidad 3.0 veces mayor que los niño/as con otros trastornos. Al excluir los niño/as con el síndrome de Mobius y los niño/as con las alteraciones por reducción de las extremidades, la frecuencia de exposición al misoprostol era 7.5 veces mayor (IC 95%, 1.23, 78.7) entre los niño/as con trastornos vasculares comparados con los niño/as con otros trastornos. Todas estas comparaciones fueron estadísticamente significativas.<sup>15</sup>

Vargas y col. son los únicos investigadores que han examinado la relación dosis-respuesta. Los niño/as expuestos a 5 tabletas (1 mg) de misoprostol tenían una posibilidad 3.51 veces mayor ( $p=0.04$ ) de presentar un trastorno vascular que los niño/as expuestos a menos de 5 tabletas ( $<1$  mg).<sup>15</sup>

Con excepción del estudio de Orioli y Castilla ( $VR=1.54$  para niño/as expuestos versus niño/as no expuestos, IC 95%, 2.77,  $p=0.09$ ), la magnitud de la asociación observada en estos estudios es alta. En muchos casos la ventaja relativa (VR) está por encima de 2.5. De hecho, una VR global no significativa no es inconsistente con una conclusión como ésta. Por ejemplo, es biológicamente razonable que una VR global (comparando las probabilidades de exposición al misoprostol en niño/as con o sin las 28 alteraciones identificadas) no haya sido significativa, mientras que la comparación basada en trastornos específicos (alteraciones de las extremidades y del sistema nervioso central) sí haya tenido una diferencia significativa. Con todo, los datos presentados en los tres estudios sugieren que el riesgo absoluto de teratogenicidad por exposición al misoprostol (i.e. el número de casos atribuible a la exposición) parece ser bajo.



### ***Criterio 7: Consistencia entre los estudios epidemiológicos.***

Los tres estudios de casos y controles realizados en humanos demostraron mayor prevalencia de anomalías en los niño/as expuestos al misoprostol. Pastuszak y col., Orioli y Castilla, y Vargas y col., han demostrado una asociación consistente entre la exposición al misoprostol y las anomalías congénitas. A la vez, es importante considerar los resultados de estos estudios dentro del contexto de sus propias limitaciones.

Algunos sesgos sistemáticos de observación pueden haber afectado los resultados de los estudios de Pastuszak y col. y de Vargas y col. Los médicos participantes en el estudio pudieron haber sido conscientes de la supuesta relación entre el síndrome de Mobius y el misoprostol y por lo mismo pudieron examinar más cuidadosamente la exposición al misoprostol en los niño/as con el síndrome de Mobius que en los niño/as con otra clase de trastornos.

También es posible que algunos sesgos sistemáticos de información hayan distorsionado los resultados en dos de los estudios. En el estudio de Orioli y Castilla, es posible que las madres de los niño/as con alteraciones pudieran haber recordado con mayor facilidad que las madres de los niño/as sanos, la exposición al misoprostol. Con el fin de poder explicar el estado de sus niños, las madres de niño/as con alteraciones pudieron haber considerado más cuidadosamente la posibilidad de la exposición durante la gestación. Por el contrario, las madres de niño/as sanos pudieron no haber recordado, e incluso no haber pensado en la exposición al misoprostol por carecer de motivación para hacerlo. En el estudio de Pastuszak y col. las madres de niño/as con trastornos del tubo neural fueron entrevistadas al poco tiempo del parto, mientras que las madres de niño/as con el síndrome de Mobius fueron entrevistadas años después. Debido a la ilegalidad del aborto en Brasil, las mujeres que indicaron haber estado expuestas al misoprostol años después de haber tenido lugar la exposición pudieron no temer tanto las repercusiones legales por el lapso de tiempo transcurrido entre la exposición y la entrevista. Vargas y col. reconocieron este sesgo potencial y lo controlaron para reducir su posible efecto sobre los resultados del estudio. Los investigadores emplearon cuestionarios estructurados que aplicaron por igual a todas las madres que entrevistaron. Los hallazgos fueron similares a los de Pastuszak y col. y a los de Orioli y Castilla, dando soporte a la probable relación entre el uso del misoprostol y las alteraciones congénitas.

Adicionalmente, otras exposiciones no confirmadas pueden contribuir teóricamente a la asociación estadística entre el misoprostol y los trastornos fetales. Todos los estudios encontraron diferencias sociológicas o reproductivas entre los casos y los controles; pero no hicieron los ajustes estadísticos del caso.

Dos factores adicionales pueden inducir conclusiones inadecuadas a partir de los datos disponibles. Primero, la distribución del tiempo de exposición en los estudios publicados puede ser diferente a la distribución poblacional real de las exposiciones. Al auto-administrarse un medicamento para una indicación restringida legalmente, los datos obtenidos no parecen aportar una cuantificación adecuada de la verdadera exposición de la población, y, por lo mismo, cualquier efecto no sería representativo de la situación en el mundo real. Segundo, las mujeres embarazadas con fetos “defectuosos” están más propensas a abortar exitosamente con misoprostol debido a los trastornos físicos de los fetos (i.e. el misoprostol puede actuar en forma

diferente si la mujer tiene un feto defectuoso). Este mecanismo reduce la probabilidad de encontrar un efecto (v.gr. la teratogenicidad del misoprostol).

***Criterio 8: Mayor incidencia de anomalías en una población después de introducir el agente***

Aunque la exposición al misoprostol durante la gestación parece ser relativamente común en Brasil, la incidencia observada de estas anomalías en la población general no parece ser alta, ni estar subiendo o bajando con la prevalencia del uso de misoprostol. La falta de documentación del mayor o menor número de anomalías reportadas después de la aprobación y restricción del misoprostol en Brasil no proporciona evidencia adicional a la hipótesis de que el uso del misoprostol durante el embarazo se asocia a la presencia de alteraciones congénitas. Además, las anomalías que parecen estar asociadas a la exposición al misoprostol apenas justifican una proporción relativamente pequeña de todas las alteraciones congénitas.

**Resumen de los Criterios para Evaluar la Teratogenicidad.**

De acuerdo con la evidencia en modelos animales reportada por los fabricantes del medicamento y la literatura científica, solamente un estudio realizado en ratas ha demostrado un efecto teratogénico del misoprostol. Como los estudios en animales son un indicador débil de la teratogenicidad en humanos, esta evidencia proporciona poca evidencia sobre el potencial teratogénico del misoprostol. Sin embargo, suministra razones para examinar la evidencia en cada caso encontrado.

Una cuidadosa revisión de los 69 casos identificados en la literatura científica revela que la mayoría de las anomalías encontradas se puede clasificar dentro de las anomalías del sistema nervioso central y las de extremidades superiores e inferiores. Las anomalías identificadas con mayor frecuencia son equinovaro (pie chapín) (66.7%, n=46), seguidas por las anomalías de los pares craneanos VII (33.3%, n=23), VI (31.9%, n=22), V (24.6%, n=17) y XII (24.6%, n=17). La agenesia o falta de los dedos (18.8%, n=13) es la siguiente anomalía en prevalencia. El período de exposición al misoprostol en la mayoría de los casos reportados es consistente con el período de sensibilidad al desarrollo de la respectiva anomalía (i.e. las que afectan los miembros superiores e inferiores y el sistema nervioso central).

Un mecanismo teratogénico aceptable incluye las contracciones uterinas estimuladas por el misoprostol. Dichas contracciones pueden potencialmente crear un trastorno vascular en la unidad feto-placentaria. La etiología específica de los trastornos vasculares permanece aún sin aclarar, pero la evidencia de los casos reportados es consistente con los conocimientos actuales.

En suma, los estudios revisados demuestran una asociación coherente entre la exposición al misoprostol y la presencia de anomalías congénitas. Tres estudios de casos y controles realizados en humanos demuestran consistentemente una mayor prevalencia de anomalías en niño/as expuestos al misoprostol. A pesar de esta notable asociación, el riesgo absoluto de teratogenicidad debido a la exposición al misoprostol es bajo. La evidencia recolectada en registros poblacionales en Brasil indica que el número de estas anomalías no parece ser alto,

aunque la exposición al misoprostol durante la gestación es relativamente frecuente en todo el país.

## **Implicaciones Políticas**

La creación de políticas en salud reproductiva relacionadas con el tema debe tener en cuenta causas y efectos, riesgos y beneficios. Por ejemplo, ¿Es posible que el proceso fisiológico de un aborto fallido, y no el misoprostol propiamente dicho, sea teratogénico? Otras prostaglandinas empleadas para la interrupción del embarazo también se han relacionado con alteraciones congénitas similares;<sup>25,26</sup> pero aún más sugestivo de un efecto general, es el hecho de que la dilatación y curetaje también se ha relacionado con trastornos vasculares, particularmente bandas amnióticas, malformaciones de las extremidades<sup>27</sup> y artrogriposis.<sup>28</sup> El examen de embriones de mujeres cuyo aborto con misoprostol no tuvo éxito y por lo mismo fueron sometidas a un procedimiento quirúrgico puede aclarar la patogénesis de las alteraciones congénitas. Sin embargo, la identificación de malformaciones estructurales en embriones muy pequeños es un verdadero reto. Un intento anterior de examinar las malformaciones embrionarias en embriones muy pequeños después de un aborto médico, no dio resultados sustentables científicamente.<sup>29</sup>

Las implicaciones en salud pública del uso informal y auto-administrado del misoprostol deben ser consideradas cuidadosamente y, a la vez, se deben definir mejores prácticas teniendo en cuenta la educación tanto del público como de los proveedores. La educación debe incluir la consejería de la mujer con un aborto fallido con misoprostol y la discusión pertinente del riesgo de malformaciones. Aunque el mayor riesgo (relativo) de trastornos ocasionados por el misoprostol parece ser real, el riesgo atribuible (absoluto) parece ser pequeño. Mientras no se conozca una tasa exacta, la cual es poco probable que se determine, al emplear la evidencia actual, el misoprostol puede considerarse como un “mini-teratogénico” (definido como un agente que causa menos de 10 alteraciones por cada 1,000 exposiciones).<sup>30</sup> Lo anterior puede ser tranquilizante, aunque se debe prevenir seriamente a las mujeres sobre el riesgo real (aunque pequeño) de malformaciones congénitas cuando el embarazo se lleva a término después de la exposición *in útero* al misoprostol. De hecho, la exposición de un feto al misoprostol puede ser razón suficiente para prestar servicios de aborto en casos de continuación del embarazo, aún en contextos restrictivos.

Con el fin de proporcionar adecuada información tanto a las mujeres como a los proveedores, es importante realizar una seria evaluación del riesgo teratogénico atribuible. Dos clases de registros en Brasil (i.e. El Estudio Colaborativo de Malformaciones Congénitas en América Latina y el Servicio de Información de Teratógenos) recopilan datos poblacionales de anomalías congénitas y pueden ser útiles para realizar investigaciones de población, buscando mejores apreciaciones de este fenómeno.

Es imperativo que las políticas se orienten no propiamente al mal uso del misoprostol sino a la buena práctica clínica. Aunque el caso brasileño es informativo, la legislación sancionada básicamente en reacción al uso inapropiado del misoprostol, no enfrenta adecuadamente el problema de las necesidades reproductivas insatisfechas de la mujer. En regiones de bajos recursos y en países en donde el aborto es ilegal, las alternativas de la mujer para la interrupción

de su embarazo con frecuencia no están entre el misoprostol y un aborto seguro, sino más bien entre el misoprostol y unos procedimientos que están muy lejos de ser seguros para su salud. En la actualidad se acepta ampliamente que la mujer que interrumpe con éxito su embarazo empleando misoprostol, potencialmente evita las consecuencias negativas de otros métodos que son típicamente menos seguros aunque comunes, en los lugares en que no existen servicios de aborto o están restringidos.<sup>31</sup> La consideración general es que la probabilidad de alteraciones en un niño/a expuesto *in útero* al misoprostol es inmensamente menor que la posible incapacidad o muerte de la madre que es sometida a procedimientos en condiciones de riesgo, lo cual tiene serias repercusiones en la salud y la supervivencia de sus otros hijos. La disponibilidad y auto-administración del misoprostol pueden, de hecho, mejorar la salud de la población, reduciendo la morbilidad y mortalidad de las mujeres en edad reproductiva, con menor detrimento de la salud de la población infantil. Tal parece ser el caso de Brasil.<sup>32</sup>

El peligro, en lugares como Brasil, se puede originar no propiamente en que las mujeres empleen misoprostol, sino en el hecho de que cuando el uso del misoprostol no tiene éxito para la interrupción del embarazo, las mujeres no tengan acceso a cuidados adecuados por temor a las repercusiones sociales o legales. En estas circunstancias, la educación es crucial. Debe existir información acerca de los riesgos que se derivan del uso del misoprostol y de lo que se debe hacer en caso de que continúe el embarazo después de emplearlo. Pueden ser muy útiles los mensajes de prevención que mejoren el conocimiento de los proveedores (incluyendo médicos, enfermeras y farmacéutas) sobre el misoprostol. En los lugares en que esta información no existe todavía, se deben realizar estudios con el fin de establecer cuáles son los hechos fundamentales.

## Conclusión

En esta reunión, se evaluó la actual evidencia embriológica y epidemiológica que asocia el uso del misoprostol con diversas anomalías congénitas. El análisis consistió en la revisión de los casos identificados en la literatura, las posibles bases biológicas de la teratogénesis, y otros estudios pertinentes tanto en humanos como en animales. Existe una asociación entre las alteraciones congénitas y la exposición *in útero* al misoprostol. Parece ser que el proceso de aborto inducido por el misoprostol (v.gr. contracciones uterinas y sangrado) puede ser la causa, produciendo un trastorno vascular transitorio en la unidad feto-placentaria. Esta alteración puede reducir el suministro sanguíneo a la placenta y producir hipoperfusión, hipoxia u obstrucción vascular en el feto. Se puede presentar una amplia gama de defectos, pero los más frecuentemente descritos después de la exposición *in útero* al misoprostol son equinovaro (pie chapín), anomalías de los pares craneanos (V, VI, VII y XII) y carencia de dedos.

Es necesario realizar nuevas investigaciones para esclarecer el efecto biológico del misoprostol en la placenta y el embrión. Es posible que existan sutiles alteraciones, especialmente en el sistema nervioso central, producto de la exposición *in útero* al misoprostol, que aún no han sido identificadas. Adicionalmente, los análisis ecológicos comparando las tasas de malformaciones antes y después del uso generalizado del misoprostol, podrían ayudar a identificar tendencias seculares. Entre tanto, los esfuerzos que se hagan para informar a los proveedores y a las mujeres sobre los riesgos que implica el uso del misoprostol pueden reducir la posibilidad de alteraciones congénitas después de la exposición al medicamento.

Mientras el riesgo relativo de malformaciones parece real, los estudios epidemiológicos indican que el riesgo absoluto (i.e. el número de casos) es bajo (menos de 10 malformaciones por cada 1.000 niños expuestos *in útero* al misoprostol). Se debe hablar claramente sobre el riesgo estimado cuando se informe a las mujeres sobre las posibles alteraciones congénitas después de la exposición *in útero* al misoprostol. Solamente con esta clase de información podrán las mujeres tomar decisiones sobre salud reproductiva completamente informadas. El riesgo, como todos los riesgos, se debe enmarcar dentro de un contexto. Por ejemplo, en ambientes de bajos recursos y en los países en que el acceso al aborto seguro y legal es limitado, el misoprostol es generalmente una opción segura y económica para las mujeres que desean interrumpir un embarazo, con muchas menos repercusiones que un aborto realizado en condiciones de riesgo. De hecho, se ha demostrado que la disponibilidad del misoprostol reduce la morbilidad asociada al aborto en condiciones de riesgo. Los beneficios potenciales en salud pública de este medicamento también deben ser tenidos en cuenta dentro de la discusión general y la toma de decisiones sobre alternativas políticas. .

## References

1. Alan Guttmacher Institute. 1996. Issues in brief. An overview of clandestine abortion in Latin America, <http://Www.guttmacher.org/pubslib12.html>, accessed May 2002.
2. Costa SH, Vessey MP. 1993. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 341(8855):1258-1261.
3. Faundes A, Santos LC et al. 1996. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Advances in Contraception*. 12(1): 1-9.
4. Barbosa RM, Arilha M. 1993. The Brazilian experience with Cytotec, *Studies in Family Planning*. 24(4): 236-240.
5. Schonhofer PS. 1991. Brazil: Misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet*. 337: 1534-1535.
6. Fonseca W, Alencar AJ et al. 1991. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet*. 338(8758):56.
7. Gonzalez CH, Vargas FR et al. 1993. Limb deficiency with or without Möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *American Journal of Medical Genetics*. 47(1): 59-64
8. Genest DR, Richardson A et al. 1994. Limb defects, and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Teratology*. 49(5): 418.
9. Hofmeyr GJ, Milos D et al, 1998. Limb reduction anomaly after failed misoprostol. abortion. *South African Medical Journal*. 88(5): 566-567.
10. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ et al. 1998. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet*. 351(9116): 1624-1627.
11. Coelho KE, Sarmiento MF et al. 2000, Misoprostol embryotoxicity: Clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *American Journal of Medical Genetics*. 95(4): 2197-301.
12. Pastuszak AL, Schuler L et al. 1998. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *New England Journal of Medicine*. 338(26): 1881-1885.
13. Schuler L, Pastuszak A et al. 1999. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil- A prospective, controlled study. *Reproductive Toxicology* 13(2): 147-151.
14. Oriofi IM, Castilla EE. 2000. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 107(4): 5 151-523.

16. Vargas FR, Schuler-Faccini L et al. 2000. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: A case-control study. *American Journal of Medical Genetics*. 95(4): 302-306.
17. Teratology Society Public Affairs Committee. 1994. FDA classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology*, 49(6): 446-447.
18. Sifton DW, ed. 2003. Physicians Desk Reference, 57th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company.
19. Diav-Citrin O, Koren G. 2000. Human teratogens: A critical evaluation, [http://www.nvp-volumes.org/p2\\_4.htm](http://www.nvp-volumes.org/p2_4.htm), accessed May 2002.
20. Shepard TH. 1994. "Proof" of human teratogenicity. *Teratology*. 50(2): 97-98.
21. Downie WW. 1991. Misuse of misoprostol. *Lancet*. 338(8761): 247.
22. Paurngartten FJR, Magalhaes-de-Souza CA et al. 1995. Embryotoxic effects of misoprostol in the mouse. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 28(3): 355-361.
23. Fonseca W, Alencar AJ et al. 1993. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clinical Dysmorphology*. 2(1): 76-80.
24. Palmer CA. 2001. Möbius syndrome. *EMedicine Journal*. 2(11), <http://www.emedicine.com/neuro/topic612.htm>, accessed May 2002.
25. Graf WD, Shepard TH. 1997. Uterine contraction in the development of Möbius syndrome. *Journal of Child Neurology*. 12(3): 225-227.
26. Collins FS, Mahoney MJ. 1983. Hydrocephalus and abnormal digits after failed first-trimester prostaglandin abortion attempt. *Journal of Pediatrics*. 102(4): 620-621.
27. Wood PL, Burgess SP, Dison P. 1987. Growth retardation and fetal hydrocephalus developing after discontinuation of a mid-trimester termination procedure: Case report. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 94(4): 372-374.
28. Holmes LB. 1995. Possible fetal effects of cervical dilation and uterine curettage during the first trimester of pregnancy. *Journal of Pediatrics*. 126(1): 131-134.
29. Hall JG. 1996. Arthrogyrosis associated with unsuccessful attempts at termination of pregnancy. *American Journal of Medical Genetics*. 63(1): 293-300.
30. Blanch G, Quenby S et al. 1998. Embryonic abnormalities at medical termination of pregnancy with mifepristone and misoprostol during first trimester: Observational study. *British Medical Journal*. 316(7146): 1712-1713.

31. Shepard TH. 2002. Personal correspondence. Article to be published in *Teratology* with coauthors Robert Brent, Jan Friedman, Ken Jones, Richard Miller, Janine Polifka, and Cynthia Moore.
32. Pollack AE, Pine RN. 2000. Opening a door to safe abortion: International perspectives on medical abortifacient use. *Journal of the American Medical Women`s Association*. 55(3 suppl): 186-188.
33. Costa SH. 1998. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 63(suppl 1): S 13 1-S 139.



## *Participantes en la Reunión*

Elof Johansson, M.D., Ph.D.  
Population Council  
Vice President, Center for  
Biomedical Research

Jane Norman, M.D., M.R.C.O.G.  
University of Glasgow  
Reader, Department of  
Obstetrics and Gynecology

Iéda M. Oriofi, M.D., Ph.D.  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Professor, Departamento de Genética

T.VN. Persaud, M.D., Ph.D., D.Sc.,  
ER.C. Path.  
University of Manitoba  
Professor, Human Anatomy and  
Cell Science

Neena M. Philip, M.P.H.  
Population Council  
Program Coordinator,  
International Programs Division

Sheldon J. Segal, Ph.D.  
Population Council  
Distinguished Scientist,  
Office of the President

Caitlin Shannon, M.P.H.  
Population Council  
Program Coordinator,  
International Programs Division

Nancy L. Sloan, Dr. P.H.  
Population Council  
Senior Program Associate,  
International Programs Division

Ezra S. Susser, M.D., Dr. P.H.  
Columbia University  
Professor and Head,  
Department of Epidemiology

André Ulmann, M.D., Ph.D.  
Laboratoire HRA Pharma  
Chief Executive Officer

Margot I. Van Allen, M.D.  
University of British Columbia  
Clinical Professor, Medical Genetics

Beverly Winikoff, M.D., M.P.H.  
*Formerly of:*  
Population Council  
Director of Reproductive Health,  
International Programs Division  
*Currently with:*  
Gynuity Health Projects  
President