

Síndrome de Moebius: fetopatía por Misoprostol. Reporte de un paciente.

Otto Sánchez y Dania Guerra.

Centro de Microscopía Electrónica, Núcleo Bolívar, Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela.

Palabras clave: Misoprostol, Moebius, fetopatía.

Resumen. Se describe un paciente afectado con síndrome de Moebius (MIM 157900) cuya madre usó misoprostol durante el primer trimestre de la gestación con fines abortivos, en dos oportunidades mediante la administración, por vías vaginal (600 mg) y oral (900 mg), sin lograr provocar el aborto. Se ha documentado en la literatura varios casos de hijos de gestantes que han utilizado este fármaco como abortivo, sin resultados satisfactorios, quienes al nacimiento han presentado una variedad de defectos congénitos severos que tienen como factor común la disrupción vascular como mecanismo de producción, tales como el síndrome de Moebius, la secuencia disruptiva de Poland y los defectos por reducción de extremidades, entre otros. Dado que el uso con fines abortivos, sin indicación ni vigilancia médica de este medicamento parece ser frecuente en nuestra población, es de vital importancia alertar a la comunidad médica y a la población en general sobre los efectos teratogénicos de dicha droga.

Moebius syndrome due to the use of misoprostol. Case report.

Invest Clín 2003; 44(2): 147-153

Key words: Misoprostol, Moebius syndrome.

Abstract. We report a patient affected with Moebius Syndrome (OMIM 157900) due to the use of misoprostol during the first trimester of the pregnancy, when abortion was intended twice using this drug, via vaginal (600 mg) and oral (900 mg), with failure to induce abortion on both occasions. Since the use of misoprostol for abortion, without any medical indication or supervision, appears to be rather frequent in our population and since there are reports of severe malformations in children born after failed intents of abortion with this medication, it is necessary to alert the medical community and the population in general about the teratogenic risks of this drug.

Recibido: 20-07-2001. Aceptado: 14-11-2002

INTRODUCCIÓN

El misoprostol es una droga sintética análoga a la prostaglandina E1, que se utiliza por vía oral en la prevención y tratamiento de la úlcera gástrica. También se ha convertido en una droga importante en la práctica obstétrica y ginecológica, debido a su acción uterotónica y su capacidad de madurar el cuello uterino. El misoprostol es de utilidad para provocar el aborto médico, maduración cervical previa al aborto quirúrgico, evacuación del útero en caso de muerte embrionaria o fetal, e inducción del trabajo de parto. Sin embargo y a pesar de no estar aprobada su utilización por la FDA para estas últimas indicaciones, éste es utilizado con frecuencia con fines abortivos en países de Latinoamérica, en especial en Brasil (1, 2) y, aunque no existen estadísticas confiables en nuestro país, presumimos que es también de uso común para tales fines.

Existen evidencias en la literatura sobre la asociación entre los defectos causados por disrupción vascular, como el síndrome de Moebius y los defectos por reducción de extremidades con la ingestión, por gestantes de misoprostol como abortivo en el primer trimestre del embarazo (3-7). Sin embargo, Schuler y col. (8) no encontraron malformaciones mayores en los hijos de gestantes que usaron el misoprostol con fines abortivos.

En este trabajo se describe un paciente de sexo masculino que presentó las características clínicas del síndrome de Moebius con afectación en las extremidades, cuya madre utilizó misoprostol en dos ocasiones por vías oral y vaginal en el primer trimestre del embarazo, con la finalidad de abortar.

DESCRIPCIÓN DEL PACIENTE

El neonato DAM fue examinado en la consulta de genética médica del Hospital Manuel Núñez Tovar de Maturín, Venezuela,

a la edad de 1 mes y 7 días, producto de la primera gestación de una madre de 19 años y padre de 23, no consanguíneos. En la historia familiar no se registraron antecedentes de malformaciones congénitas ni enfermedades genéticas en ninguna de las ramas familiares. El embarazo no fue planificado ni deseado, lo que indujo a la pareja a intentar provocar el aborto, aproximadamente a los dos meses de gestación, para lo cual la madre se administró 2 tabletas de misoprostol en la vagina e ingirió 3 tabletas del mismo medicamento. Dado que no se logró el aborto en esa primera ocasión, se realizó un nuevo intento 15 días más tarde con la misma dosificación y vías, con igual resultado. La gestación continuó sin otras complicaciones, salvo la presencia de infección urinaria a los 8 meses, que fue tratada con sulfamicilina. Durante la gestación se practicaron un total de 5 ecocardiografías, las cuales fueron reportadas como normales. Parto a las 39 semanas por cesárea. Peso al nacer de 3150 g y talla de 47 cm. Al nacimiento el niño presentó: llanto débil, hipotonía generalizada, dificultad respiratoria, succión muy débil que impedía la deglución por lo que requirió como tratamiento inmediato intubación y la colocación de una sonda naso gástrica, esta última se mantenía hasta el momento de ser examinado en consulta.

Al examen físico, el paciente tenía una talla de 51 cm y circunferencia cefálica de 37,5 cm, la fontanela anterior era de 3 x 4 cm, normotensa; el peso no se pudo determinar por la presencia de yesos en ambos pies. En las facies se observó falta de expresión de los músculos faciales cuando el niño lloraba (Fig. 1), ptosis palpebral bilateral, estrabismo convergente, epicantus bilateral, depresión del puente nasal, micrognatia moderada y paladar ojival. En las manos presentó falanges distales muy pequeñas con hipoplasia ungueal del segundo y quinto dedo bilateral, sindactilia membranosa



Fig. 1. Se observan facies inexpresiva (el paciente estaba llorando al momento de tomar la foto), ptosis palpebral, estrabismo convergente y discreta micrognatia. Nótese la presencia de gavage.

bilateral 2-3 y 4-5, que comprometía la falange proximal. La posición de los dedos de la mano recuerda a la observada en la trisomía 18. En las extremidades inferiores presentaba un pie varo equino irreductible bilateral. No se auscultaron soplos cardíacos ni se palpó visceromegalia abdominal. El resto del examen físico no mostró alteraciones. El cariotipo analizado con bandas G de mediana resolución (450 bandas), fue normal 46,XY. Dos semanas después de ser evaluado, el paciente presentó un paro respiratorio, por lo cual fue hospitalizado y falleció.

DISCUSIÓN

El síndrome de Moebius fue descrito por Moebius en 1.888 (5). Consiste en la parálisis congénita del VII par craneal,

acompañada o no de la parálisis de otros pares craneales (III, VI, IX) y otros defectos congénitos, tales como: epicantus, microftalmía, microtia, micrognatia, aplasia o hipoplasia unilateral del músculo pectoral mayor, atelia, defectos por reducción de extremidades superiores, sindactilia, pie varo equino y escoliosis (6, 7). Este síndrome es heterogéneo desde el punto de vista etiológico. Debido a que la mayoría de los casos son esporádicos, se acepta en general que el mecanismo de producción no es hereditario y se ha postulado que es causado por disrupción vascular (4, 8-12). Existen, sin embargo, reportes donde se sugieren mecanismos cromosómicos (13) o mendelianos (14, 15). También hay síndromes monogénicos, en los cuales los defectos característicos del Moebius constituyen un signo más del cuadro clínico de éstos (16, 17).

El paciente aquí reportado mostró las características clínicas del síndrome de Moebius con malformaciones de las extremidades y el antecedente de exposición al misoprostol en el primer trimestre de la gestación.

El misoprostol (Cytotec) es usado generalmente para el tratamiento de la úlcera péptica, de hecho es la única indicación señalada por la compañía productora. Sin embargo, su acción estimulante de la contracción uterina y de la dilatación del cuello uterino lo han hecho un medicamento útil como inductor del parto (18) o en la realización de abortos médicos, en este último caso, como único fármaco (19-21) o en combinación con otras drogas tales como mifeprostone(22, 23) o metrotexate (24, 25). Su efectividad como abortivo médico ha sido reportada como excelente, no sólo en cuanto al porcentaje de éxitos, sino en cuanto a una marcada reducción de complicaciones o efectos indeseados y su bajo costo (21, 22).

La efectividad del misoprostol como agente abortivo médico trascendió el cam-

po científico. En países donde el aborto está legalmente prohibido y la venta de medicamentos no es estrictamente controlada, su uso pasó a ser una vía rápida, segura y económica para el aborto, especialmente entre la población de bajos recursos económicos. Brasil es uno de los países donde se encuentran las condiciones señaladas. El uso de misoprostol como abortivo, en ese país, ha sido reportado como frecuente, con resultados variados en cuanto a efectividad y complicaciones (1, 2).

En Venezuela se dan igualmente las condiciones referidas y aunque no hay estadísticas conocidas en cuanto al uso del misoprostol como abortivo, si se toma en cuenta la generalización del conocimiento de sus propiedades abortivas y la facilidad de obtener dicho medicamento, podemos presumir que éste debe ser utilizado con frecuencia para estos fines.

La primera publicación del posible efecto teratógeno del misoprostol fue en 1993 (26), en la cual se describieron defectos en los huesos del cráneo en niños expuestos al misoprostol. Sin embargo, este tipo de defectos no ha sido reportado nuevamente en la literatura, por lo que su verdadera relación con el misoprostol permanece en duda. Para el mismo año, González y col. (27) relacionaron la exposición al misoprostol con el síndrome de Moebius y con los defectos por reducción de extremidades. La asociación de estos dos tipos de malformaciones, han sido confirmadas en trabajos posteriores (8, 9). Otras publicaciones han descrito malformaciones tales como el síndrome de Poland-Moebius (15), hipertelorismo ocular, patrón dismórfico facial, labio leporino y paladar hendido, onfalocele y gastrosquisis (4, 28).

El mecanismo de acción del misoprostol como agente teratógeno ha sido atribuido a un proceso de disrupción vascular, secundario a sus actividades útero tónicas, con alteración del flujo sanguíneo al feto, lo

cual deriva en perfusión inadecuada, hipoxia y hemorragia (4, 8-12). De hecho antes de la aparición del misoprostol, el síndrome de Moebius, la secuencia de Poland y la gastrosquisis eran atribuidas a procesos de disrupción vascular.

En Brasil se ha reportado la asociación de misoprostol con el síndrome de Moebius y los defectos por reducción de miembros (8, 9, 27); sin embargo, en Venezuela, el presente caso es el primer reporte de esta asociación, a pesar de que suponemos que este fármaco es de uso frecuente. Por otra parte, en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar, Venezuela, desde hace más de 23 años se ha venido realizando (29), un registro continuo y permanente de malformaciones congénitas en recién nacidos como parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Como producto de ese trabajo se han obtenido las frecuencias de bases de las malformaciones en la población local. Trimestralmente, la coordinación central del programa ECLAMC, realiza una evaluación de la frecuencia de 50 malformaciones diferentes, entre las cuales se incluyen las anomalías por reducción de miembros. Hasta el presente no ha habido cambios en la frecuencia de esas malformaciones en particular, ni de ninguna otra en especial. En los registros referidos no se han observado casos de síndrome de Moebius y la frecuencia de la secuencia de Poland (1/28.000) es similar a la referida por la literatura mundial.

Si el uso de misoprostol como abortivo fuera tan frecuente como parece serlo y su efecto teratógeno fuera un hecho, cómo explicar la ausencia de las malformaciones inducidas por esa droga en un programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en la población expuesta. Se pueden intentar varias explicaciones.

En primer lugar, se puede pensar que el uso de misoprostol no es tan común en

nuestra población. Es muy difícil precisar este punto, pues en Venezuela no hay estadísticas confiables sobre el particular y definirlo adecuadamente sería prácticamente imposible. En general, las pacientes que usan dicha medicación con fines abortivos no brindan con facilidad esa información, independientemente del éxito o fracaso del intento de aborto. Una forma de acercarse a la respuesta es mediante el conocimiento de los datos sobre el total de ventas del misoprostol en nuestro país, pero obtenerlos tropieza con innumerables dificultades.

Otra explicación sería que el sistema de vigilancia epidemiológica usado no sea eficiente o confiable. Tal explicación es posible, pero es difícil aceptar que malformaciones tan conspicuas y de tan fácil reconocimiento como son el Poland, el Moebius, la gastrosquisis y los defectos por reducción de extremidades pasaran desapercibidas en cualquier servicio de retén general. Por otra parte, el ECLAMC ha mostrado, en numerosas oportunidades, su valor como sistema de vigilancia epidemiológica.

Aunque se ha propuesto que el mecanismo de acción del misoprostol como teratógeno es el de la disrupción vascular, se desconoce el proceso mediante el cual se produce dicha disrupción. Es posible que el período exacto de susceptibilidad sea muy limitado, las respuestas individuales tanto de las mujeres que reciben la medicación como de los fetos expuestos a sus consecuencias pueden ser muy variadas y no están definidos. Ello podría explicar el hecho que ante una misma dosis y el uso de la misma vía, dos mujeres puedan reaccionar de manera diferente, una con un aborto completo y la otra sin presentar ninguna manifestación. Es posible, igualmente, que la teratogenicidad del misoprostol sea relativamente baja y sólo un pequeño porcentaje de los fetos expuestos, no abortados, presenten malformaciones.

El aborto no es sólo un problema médico, es básicamente un problema social. El uso clandestino, pero usual, del misoprostol como abortivo se deriva en Venezuela y muchos otros países de condiciones legales-socio-económicas y culturales de la población, imposibles de atacar sólo desde el punto de vista de la medicina. Sin embargo, las consecuencias de un aborto sí son responsabilidad del sistema médico, incluyendo la atención de los pacientes con malformaciones congénitas debidas al uso de sustancias o métodos abortivos, potencial o realmente teratogénicos. La población general, no sólo la médica, debe conocer los posibles riesgos de un intento de aborto con esta medicación.

REFERENCIAS

1. **Costa SH, Vessey MP.** Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341:1258-1261
2. **Coelho HL, Teixeira AC, Santos AP, Forte EB, Morais SM, La Vecchia C, Tognoni G.** Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993; 341:1261-1263
3. **Schuler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, Silva-Da Costa F, Giugliani R, Couto AM, Brandao SB, Koren G.** Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13:147-151
4. **Genest DR, Di Salvo D, Rosenblat MJ, Holmes LB.** Terminal transverse limb defects with tethering and omphalocele in a 17 week fetus following first trimester misoprostol exposure. *Clini Dysmorphol* 1999; 8:53-58
5. **Moebius PJ.** Ubre ageborene doppelseitige Abducens-Facialis Lähmung. *Münch Med Wochenschr* 1888; 35:91-94, 108-111. Citado en: Oromandibular-limb hypogenesis syndromes en: Gorlin RJ, Cohen M M., Levin LS., Eds. *Syndromes of the head and the neck.* New York, Oxford, Oxford University Press, 1990. p 666-672.

6. **Abramson DL, Cohen MM Jr, Mulliken JB.** Mobius syndrome: Classification and grading system. *Plas Reconstr Surg* 1998; 102:961-967.
7. **Gorlin R.** Oromandibular-limb hypogenesis syndromes en: Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS Eds. *Syndromes of the head and the neck.* New York, Oxford. Oxford University Press., 1990. p 666-672.
8. **Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G.** Use of misoprostol during pregnancy and Moebius syndrome in infants. *N Engl J Med.* 1998; 338:1881-1885.
9. **González CH, Marques-Diaz MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB.** Congenital anomalies in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1999; 353:843-844.
10. **St Charles S, Dimario FJ Jr, Grunnet ML.** Moebius séquence: further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. *Am J Med Genet* 1993; 47:289-293.
11. **Kankirawatana P, Tennison MB, D´ Cruz O, Greenwood RS.** Moebius syndrome in infant exposed to cocaine in utero. *Pediatr Neurol* 1993; 9:71-72.
12. **Lipson AH, Gillerot Y, Tannenberg AE, Giurgea S.** Two cases of maternal antenatal splenic rupture and hypotension associated with Moebius syndrome and cerebral palsy in offspring. Further evidence for a utero placental vascular aetiology for the Moebius syndrome and some cases of cerebral palsy. *Eur J Pediatr* 1996; 155:800-804.
13. **Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S.** Moebius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 1997; 51:122-123.
14. **Verziji HTFM, Van Den Helm B, Veldman B, Hamel BCJ, Kuyt LP, Padberg GW, Kremer H.** A second gene for autosomal dominant Moebius syndrome is localized to chromosome 10q in a Ducht family. *Am J Hum Genet* 1999; 65:752-756.
15. **Larrandaburu M, Schuler L, Ehlers JA, Macdonald-Reis A, Lemos-Silvera E.** The occurrence of Poland and Poland-Moebius syndromes in the same family: further evidence of their genetic component. *Clin Dysmorphol* 1999; 8:93-99.
16. **Abid F, Hall R, Hudgson P, Weiser R.** Moebius syndrome, peripheral neuropathy and hypogonadotropic hypogonadism. *J Neurol Sci* 1978; 35:309-315.
17. **Ryan A, Marschall T, Fitzpatrick DR.** Carey-Fineman-Ziter (CFZ) syndrome: report on affected sibs. *Amer J Med Genet* 1999; 82:110-113.
18. **Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfiveric Z.** Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *Br J Obst Gynaecol* 1999; 106:798-803.
19. **Blanchard K, Winikoff B, Ellerton C.** Misoprostol used alone for the termination of early pregnancy. A review of the evidence. *Contraception* 1999; 59:209-217.
20. **Carbonell-Esteve JL, Varela L, Velazco A, Cabezas E, Tanda R, Sánchez C.** Vaginal misoprostol por late trimestre abortion. *Contraception* 1998; 57:329-333.
21. **Dickinson JE, Godfrey M, Evans SF.** Efficacy of intravaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a randomized controlled trial. *J Maternal-fetal Med* 1998; 3:115-119.
22. **Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A:** Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998; 338:1241-1247.
23. **El-Refaey H, Templeton A.** Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol.. *Contraception* 1994; 49:111-114.
24. **Creinin MD, Darney PD.** Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contracepcion* 1994; 49:339-348.
25. **Hausknecht RU.** Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995; 333:537-540.
26. **Fonseca W, Alencar AJC, Pereira RMM, Misago C.** Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimestre abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol* 1993; 2:76-80.
27. **González CH, Vargas FR, Álvarez-Pérez AB, Kim Ch A, Brunoni D, Márquez-Dias**

- MJ, Leone CR, Correa-Neto J, Llerena Jr. JC, Cabral-De Almeida JC. Limb deficiency with or without Möebius sequence in seven brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 47:59-64.
28. Castilla EE, Orioli IM. Teratogenicity of misoprostol: Data from the Latin-American Collaborative Study of congenital Malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet* 1994; 51:161-162.
29. Sánchez O, Salazar A, Brito-Arreaza A, Ramírez N, Álvarez-Arratia MC. Epidemiología de malformaciones congénitas en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar: Una experiencia de diez años. *Invest Clín* 1989; 30(3):159-172.