

# Efecto teratogénico del misoprostol: un estudio prospectivo en Argentina

## Misoprostol teratogenicity: a prospective study in Argentina

Dr. Pablo Barbero<sup>a</sup>, Dra. Rosa Liascovich<sup>a</sup>, Dra. Rita Valdez<sup>b</sup>, Dra. Angélica Moresco<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El misoprostol se emplea popularmente en la Argentina para intentar la interrupción del embarazo, pero cierta proporción de los embarazos continúa. Asimismo, diferentes informes mostraron asociación entre el misoprostol y defectos congénitos.

**Objetivos.** Estimar el riesgo de anomalías congénitas en niños expuestos prenatalmente al misoprostol y conocer su forma de consumo durante la gestación.

**Método.** Estudio de cohortes que comparó la frecuencia de aborto y de anomalías congénitas mayores en la descendencia de embarazadas expuestas al misoprostol (94) y de un grupo de embarazadas no expuestas (401), ambos grupos consultantes a un servicio de información sobre agentes teratogénicos.

**Resultados.** Entre las mujeres expuestas al misoprostol solo el 8,2% lo compró con receta; el 81,5% se enteró de su efecto abortivo por una amiga, vecina o pariente; la dosis promedio fue 1439 µg; el 77,2% lo usó tanto por vía oral como vaginal; la edad gestacional promedio de consumo fue a los 48,5 días y el 35,2% empleó un agente abortivo adicional. Las mujeres expuestas al misoprostol presentaron una frecuencia significativamente mayor de abortos (expuestas: 17/94= 18,1%; no expuestas: 29/401= 7,2%; RR= 2,27; IC 95%:1,30-3,98), y de descendencia con anomalías congénitas mayores (expuestas: 5/77= 6,49%; no expuestas: 8/372= 2,15%; RR= 3,02; IC 95%:1,02-8,98). Los cinco niños malformados prenatalmente expuestos al misoprostol presentaron: 1) encefalocele y defectos transversales de miembros; 2) porencefalia; 3) malformación pulmonar adenomatosa quística; 4) encefalocele occipital y 5) malrotación intestinal.

**Conclusiones.** El estudio detectó una asociación significativa entre la exposición prenatal a misoprostol y la ocurrencia de anomalías congénitas mayores.

**Palabras clave:** anomalías congénitas, agentes teratogénicos, misoprostol, aborto.

### SUMMARY

**Introduction.** Misoprostol is commonly used in Argentina to attempt abortion, although a certain proportion of pregnancies is not interrupted. On the other hand, various reports showed an association between misoprostol and congenital anomalies.

**Objectives.** To estimate the risk of major congenital anomalies in children prenatally exposed to misoprostol, and to know their way of consumption during pregnancy.

**Method.** A cohort study compared the frequency of abortion and major congenital abnormalities in offspring of pregnant women exposed to misoprostol (94) and an unexposed group of pregnant women (401), both groups consulting to a teratology information service.

**Results.** Among women exposed to misoprostol only the 8.2% purchased it on prescription, 81.5% heard about its abortifacient effect by friends, neighbors or relatives, the average dose was 1.439 µg which was used both orally and vaginally by the 77.2%; the mean gestational age was 48.5 days and 35.2% used an additional abortive agent. Women exposed to misoprostol had a significantly higher frequency of abortions (exposed: 17/94= 18.1%, unexposed, 29/401= 7.2%, RR= 2.27, 95%: 1.30-3.98), and offspring with major congenital abnormalities (exposed: 5/77= 6.49%, unexposed: 8/372= 2.15%, RR= 3.02, 95%:1.02-8.98). The five malformed children prenatally exposed to misoprostol showed: 1) encephalocele and transverse limb defects; 2) porencephaly, 3) pulmonary adenomatous cystic malformation, 4) occipital encephalocele and, 5) intestinal malrotation.

**Conclusions.** The study found a significant association between prenatal exposure to misoprostol and the occurrence of major congenital anomalies.

**Key words:** congenital anomalies, teratogenic agents, misoprostol, abortion.

### INTRODUCCIÓN

El misoprostol es una prostaglandina utilizada para la prevención de la úlcera péptica en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, su uso se ha ampliado al área de tocoginecología incluidas, entre otras indicaciones, el aborto inducido, el óbito fetal, el aborto incompleto, la inducción del parto y la prevención de la hemorragia postparto.<sup>1</sup> La eficacia del efecto abortivo del misoprostol en el primer trimestre es aproximadamente del 80% cuando se lo utiliza como fármaco único, aunque su eficacia varía según la dosis y la edad gestacional, y aumenta si se lo combina con otros medicamentos.<sup>2</sup> En varios países de América latina, así co-

a. Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS, Ministerio de Salud, Argentina.

b. Departamento Neuropediatria. FLENI. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:  
Dr. Pablo Barbero  
pablobarbero63@  
hotmail.com

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-2-2011  
Aceptado: 2-5-2011

mo en otras regiones del mundo donde el aborto no es legal, el misoprostol se emplea popularmente para la interrupción del embarazo.<sup>3-6</sup> El uso de misoprostol en forma aislada, sumado a la falta de información adecuada y a la infrecuente supervisión profesional, llevan a que una proporción de los embarazos continúe.

Asimismo, la exposición prenatal al misoprostol ha sido asociada con la ocurrencia de anomalías congénitas en la descendencia. Inicialmente, diferentes informes de casos permitieron definir el cuadro de embriopatía por misoprostol, caracterizado por anomalías específicas: defectos de osificación del cráneo, hidrocefalia, pencefalia, parálisis central de pares craneanos (síndrome de Moebius), defectos de reducción de miembros, sindactilia, pie bot y artrogrifosis.<sup>7-11</sup> Algunas investigaciones con diseño de casos y controles corroboraron la asociación entre la exposición al misoprostol y la ocurrencia de diferentes anomalías congénitas.<sup>12-14</sup> Sin embargo, solo se han realizado dos estudios epidemiológicos de cohortes. En el primero, no se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de malformaciones en la descendencia de mujeres expuestas al misoprostol y no expuestas a él,<sup>15</sup> mientras que, en el segundo estudio, la frecuencia de malformaciones fue significativamente mayor en la descendencia del grupo de expuestas.<sup>16</sup>

El objetivo de este trabajo fue estimar el riesgo de anomalías congénitas mayores en niños expuestos prenatalmente al misoprostol, así como conocer las formas de consumo de este medicamento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de cohortes en mujeres embarazadas consultantes a la Línea Salud Fetal (LSF), un servicio de información sobre agentes teratogénicos del Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM). El estudio consistió en comparar los resultados de la gestación de mujeres expuestas al misoprostol y de mujeres no expuestas a él, a través del seguimiento hasta la finalización del embarazo. El grupo de expuestas incluyó a todas las embarazadas que consultaron a la LSF por el antecedente de haber consumido misoprostol durante el primer trimestre del embarazo, en el período: 1 de enero de 2000-1 de junio de 2009. El grupo de no expuestas incluyó a todas las embarazadas que consultaron a la LSF para solicitar información, pero que no estuvieron expuestas a agente alguno, o consultaron por exposición a agentes no teratogénicos (radiografía con

dosis absorbida menor a 5 rads, paracetamol, levotiroxina, amoxicilina, cefalexina, etc.). Este grupo se restringió a consultantes del período 1 de junio de 2005-30 de junio de 2008, ya que antes de dicho período sólo se realizaba el seguimiento de gestantes expuestas a agentes potencialmente de riesgo. Para cada una de las embarazadas se consignaron antecedentes obstétricos, sociodemográficos y de exposición a factores ambientales (medicamentos, tabaco y alcohol). Al momento de la primera consulta se solicitó a cada gestante su consentimiento para participar del estudio. En los casos de exposición al misoprostol se consignó el modo de obtención del fármaco, dosis, vía de consumo, edad gestacional (EG) y uso concomitante de otro agente potencialmente abortivo. La EG referida en este estudio corresponde a la calculada desde la fecha de la última menstruación (FUM).

Entre los 2 y 6 meses posteriores a la fecha probable de parto se contactó a las mujeres expuestas y no expuestas, y se interrogó acerca del resultado de la gestación, ya sea que se tratara de interrupción del embarazo o de un recién nacido, y en este último caso se registraron diferentes variables (sexo, peso, EG), así como la existencia de malformaciones. En el presente trabajo se consideró como malformación a todas las patologías incluidas en el capítulo Q de la CIE 10 y se consideró anomalía mayor según los criterios de la EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies: Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas*).<sup>17</sup> En todos los casos en los que la madre refirió la presencia de una posible malformación, se la corroboró mediante examen de los niños en nuestra institución o fue referida por el pediatra a cargo de su seguimiento. En los casos de interrupción del embarazo sólo se consignó la EG.

Dado que el misoprostol se comercializaba en combinación con diclofenac, las gestantes expuestas consumieron ambos medicamentos. Se excluyó del estudio a las mujeres derivadas a la LSF por hallazgos prenatales de anomalías fetales detectadas por ecografía u otro método de diagnóstico.

Para estimar el riesgo por exposición al misoprostol se calculó el riesgo relativo, con un intervalo de confianza del 95%. Para el análisis multivariado se incluyó la edad, la escolaridad y la ocupación maternas como variables de confusión. Para comparar proporciones se utilizó la prueba de  $\chi^2$  y para comparar medias se utilizó la prueba t de Student. Los datos fueron procesados mediante el programa informático Stata. El presente trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del CENAGEM.

## RESULTADOS

En el período referido hubo 110 embarazadas consultantes por exposición al misoprostol. De este total no se pudo contactar a 16 (15%) pacientes, pero se logró efectuar el seguimiento de las restantes 94. Una sola paciente refirió haber usado misoprostol como protector gástrico, el resto lo empleó para interrumpir la gestación.

El grupo de no expuestas se seleccionó a partir de un total de 795 mujeres que consultaron a la LSF; de éstas se excluyeron 60 consultas preconceptionales o postnatales y 269 que correspondieron a expuestas a agentes con riesgo teratogénico o derivadas por el hallazgo prenatal de anomalías fetales. De las 466 restantes, 65 (14%) no pudieron ser contactadas, por lo que el total útil quedó conformado por 401 embarazadas no expuestas.

En comparación con las consultantes no expuestas, las expuestas fueron significativamente más jóvenes, presentaron mayor número de gestas, mayor proporción de desocupación y menor nivel educativo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de tabaquismo entre ambos grupos (Tabla 1). Estas diferencias entre ambos grupos se mantuvieron al repetir el análisis con la inclusión de las consultantes no contactadas al final del seguimiento.

En las mujeres expuestas se observó que sólo el 8,2% compró el misoprostol con receta y que 81,5% se enteró del efecto abortivo por una amiga, vecina o pariente. En promedio, cada mujer se expuso a una dosis total de 1439 µg. El 77,2% usó el misoprostol tanto por vía oral como vaginal. La

EG promedio de consumo fue a los 48,5 días de la FUM (intervalo: 22-119). El 35,2% empleó además otro agente con potencial efecto abortivo (hormonas, quinina, infusiones) (Tabla 2).

La proporción de abortos fue significativamente mayor en las expuestas (17/94= 18,1%) que en las no expuestas (29/401= 7,2%) (RR= 2,27; IC 95%: 1,30-3,98). La frecuencia de malformaciones en el grupo de expuestas fue de 7/77; uno de estos niños presentó hernia inguinal (anomalía menor) y otro, un cuadro polimalformativo producto de una anomalía cromosómica. En el grupo de no expuestas, la frecuencia de malformaciones fue de 12/372; de éstos hubo un niño con síndrome de Down, dos con hernia inguinal y uno con dilatación pielocalicial unilateral menor a 10 mm. Excluyendo los casos con anomalías menores o con anomalías mayores de causa cromosómica, la frecuencia de malformaciones mayores fue 5/77 (6,49%) en expuestas y 8/372 (2,15%) en no expuestas, estimándose un riesgo que resultó significativamente mayor en el grupo expuesto (RR= 3,02; IC 95%: 1,02-8,98). El riesgo ajustado con el análisis multivariado fue RR= 3,80; IC 95%: 1,05-14,61. El poder de prueba del estudio fue del 60%.

Los cinco niños expuestos prenatalmente a misoprostol con malformaciones mayores de causa no cromosómica presentaron los siguientes defectos: 1) encefalocele y defectos de miembros; 2) porencefalia; 3) malformación pulmonar adenomatosa quística (MAQ); 4) encefalocele occipital y 5) malrotación intestinal. El primer caso presentó encefalocele frontal, con ausencia de órbita iz-

Tabla 1. Características de las embarazadas consultantes a la Línea Salud Fetal (LSF) por consumo de misoprostol (expuestas) y por agentes no teratogénicos (no expuestas).

Características	Expuestas	No expuestas	Prueba
Edad (media) en años	26,7 (DE= 6,65)	30,5 (DE= 6,36)	T de Student= 5,18; p<0,005
<b>Gesta</b>			
Primigestas	26/94 (27,7%)	158/393 (40,2%)	$\chi^2= 4,56$ ; p<0,005
Multigestas	68/94 (72,3%)	235/393 (59,8%)	
<b>Ocupación materna</b>			
Desocupadas	53/91 (58,3%)	38/379 (10,0%)	$\chi^2= 11,21$ ; p<0,05
Ocupadas	38/91 (41,7%)	341/379 (90,0%)	
<b>Educación materna</b>			
Hasta estudios secundarios completos	80/92 (87,0%)	177/375 (47,2%)	$\chi^2= 45,59$ ; p<0,05
Estudios terciarios completos o incompletos	12/92 (13,0%)	198/375 (52,8%)	
<b>Tabaquismo</b>			
Fumadoras	22/91 (24,2%)	63/398 (15,8%)	$\chi^2= 3,04$ ; p=0,081
No fumadoras	69/91 (75,8%)	335/398 (84,2%)	

DE: Desvío estándar.

quierda, fisura de labio y paladar, mano izquierda con ausencia de 2<sup>da</sup> y 3<sup>ra</sup> falanges del 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> dedos, mano derecha con ausencia de 2<sup>do</sup>, 3<sup>er</sup> y 4<sup>to</sup> dedos, pierna izquierda con anillo de constricción y pie derecho con esbozos de dedos. Por tomografía computada cerebral se confirmó la presencia del encefalocele; se efectuó estudio citogenético que resultó normal. La gestante había consultado por consumo de 800 µg de misoprostol a los 35 días de EG. El segundo caso presentó hemiplejía al nacimiento y se detectó porencefalia mediante resonancia magnética nuclear. La dosis de misoprostol fue 1000 µg y la exposición ocurrió a los 85 días de EG. El tercer caso presentó distrés respiratorio al nacimiento, diagnosticándose MAQ. El niño no requirió intervención quirúrgica y la dosis de misoprostol fue de 1000 µg, con una exposición a los 40 días de EG. El cuarto caso falleció a las pocas horas de nacer, presentó encefalocele occipital aparentemente sin otros defectos; la dosis de misoprostol fue de 2800 µg, y la exposición se produjo a los 57 días de EG. El quinto caso presentó malrotación intestinal y fue intervenido quirúrgicamente a los 10 días de vida, estuvo expuesto a 2400 µg de misoprostol el día 42 de EG.

En el grupo no expuesto, los ocho niños con

malformaciones mayores correspondieron a: 1) hidronefrosis unilateral con reflujo vesicoureteral de V grado; 2) fisura de labio y paladar; 3) defecto cardíaco septal ventricular y auricular; 4) ductus persistente, que requirió intervención quirúrgica; 5) atresia aórtica grave; 6) defecto cardíaco septal ventricular y ptosis palpebral unilateral; 7) fisura de labio y paladar; y 8) hidronefrosis bilateral con genu varo.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se detectó un riesgo significativamente aumentado de anomalías congénitas mayores en niños expuestos prenatalmente al misoprostol.

La mayor parte de los estudios que han permitido asociar este fármaco con la ocurrencia de anomalías congénitas provienen de informes de casos y de estudios epidemiológicos de casos y controles. De los dos estudios de cohortes publicados hasta la fecha, el primero detectó una mayor proporción de abortos en embarazadas expuestas al misoprostol, aunque con la misma proporción de niños nacidos con malformaciones. Sin embargo, uno de los niños expuestos presentó un anillo de constricción, defecto ya descrito en informes de

TABLA 2. Características sobre uso del misoprostol en las embarazadas consultantes a la Línea Salud Fetal (LSF)

Características	n (%)
<b>Cómo se enteró sobre el uso de misoprostol como abortivo</b>	
Por el médico o farmacéutico	15/81 (18,5)
Por una amiga, vecina o pariente	66/81 (81,5)
<b>Modo en el que consiguió el misoprostol</b>	
En la farmacia, con receta	7/85 (8,2)
En la farmacia, sin receta	42/85 (49,4)
Se lo dio una amiga, vecina o pariente	36/85 (42,4)
<b>Dosis total (µg)</b>	
200-800	48/92 (52,2)
1000-1600	23/92 (25,0)
>1600	21/92 (22,8)
<b>Momento del consumo (EG en semanas después de la FUM)</b>	
0-4	16/93 (17,2)
5-8	51/93 (54,9)
>8	26/93 (27,9)
<b>Vía de administración</b>	
Oral	14/92 (15,2)
Oral + vaginal	71/92 (77,2)
Vaginal	7/92 (7,6)
<b>Uso conjunto de otro agente potencialmente abortivo</b>	
Si	31/88 (35,2)
No	57/88 (64,8)

EG: edad gestacional; FUM: fecha de última menstruación.

casos previos.<sup>15</sup> El segundo estudio de cohortes se realizó en embarazadas con diabetes gestacional a las cuales se interrogó sobre el uso de agentes abortivos. En el grupo que había consumido misoprostol en el primer trimestre se observó una frecuencia significativamente mayor de abortos (RR= 2,63; IC 95%: 1,17-5,88) y de anomalías congénitas en recién nacidos (RR= 2,61; IC 95%: 1,01-6,75). Los defectos fueron: sindactilia, pie bot, mielomeningocele, microcefalia y defectos de la 3<sup>ra</sup> falange.<sup>16</sup>

Tanto los defectos transversales de miembros, cuanto los anillos de constricción y la porencefalia son hallazgos reiteradamente descritos en la embriopatía por misoprostol.<sup>9,10,13,14</sup> En nuestro estudio, dos niños expuestos desarrollaron estos defectos. Uno de ellos presentó encefalocele anterior asimétrico y defectos de miembros, y la presencia de ambas anomalías sugirió una causa disruptiva común. El otro paciente expuesto presentó porencefalia; en este caso, el consumo de misoprostol fue en el día 85 después de la FUM, lo cual coincide con el período embriológico en el que ocurriría este defecto.<sup>18</sup>

La presencia de encefalocele occipital aislado, malrotación intestinal y MAQ no se han descrito como parte de la embriopatía por misoprostol. La MAQ consiste en una lesión de tipo hamartomatoso, multiquístico, que afecta en grado variable los pulmones. Su etiología es desconocida, pero la alteración embriológica ocurriría entre las 7 y 10 semanas de gestación, y algunos autores han sugerido que podría resultar de una disrupción vascular.<sup>19</sup> Con respecto al encefalocele aislado, Orioli y Castilla<sup>13</sup> no detectaron asociación con exposición al misoprostol, pero este defecto se ha comunicado como parte del síndrome de bandas amnióticas.<sup>18</sup>

En relación a la dosis teratogénica de misoprostol, no hay datos concluyentes. En un estudio de revisión de 69 casos expuestos malformados, se observó que la dosis promedio de misoprostol fue 1361 µg (varió de 400 a 16 000 µg).<sup>20</sup> En nuestro estudio, la dosis promedio fue 1439 µg y los casos que presentaron defectos característicos de la embriopatía no estuvieron expuestos a dosis mayores que el promedio. Por otra parte, el referido estudio<sup>20</sup> mostró que, en la mayoría de los casos, la exposición ocurrió entre la 5<sup>ta</sup> y 8<sup>va</sup> semanas de EG, no habiéndose observado niños con embriopatía expuestos luego de la semana 13. En coincidencia, en nuestro estudio la EG de los afectados estuvo entre las semanas 5 y 12.

En el período de realización de este trabajo, la única forma comercial del misoprostol en la Argentina era en combinación con diclofenac. Las

pacientes, por lo tanto, estuvieron simultáneamente expuestas a este antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los efectos teratogénicos del diclofenac, evaluados a través de estudios en animales, no evidenciaron una mayor incidencia de anomalías congénitas.<sup>21</sup> No se han identificado estudios de asociación específicos entre la exposición a diclofenac y defectos congénitos; sin embargo se han realizado investigaciones que evaluaron la exposición a AINE en su conjunto. Se comunicó asociación con cardiopatías congénitas, en especial, defectos septales,<sup>22</sup> pero otra investigación no mostró esta asociación.<sup>23</sup> Aparentemente, no existen diferencias en el efecto abortivo del misoprostol cuando se lo emplea junto con un AINE o sin esta combinación.<sup>24</sup>

En nuestro estudio, las pacientes expuestas al misoprostol presentaron un mayor número de gestas, mayor desocupación y menor nivel educativo. Este resultado podría deberse a que la multiparidad y el bajo nivel socioeconómico se correlacionan con el embarazo no deseado, por desconocimiento o menor acceso a opciones de anticoncepción. No podría descartarse, empero, que el misoprostol sea también consumido con fines abortivos por mujeres de niveles socioeconómicos más altos, aunque bajo supervisión profesional y mayor eficacia, por lo cual no llegan a realizar una consulta a la LSF.

Una posible limitación del presente estudio fue la imposibilidad de examinar personalmente a todos los niños y, por ende, no podría descartarse un eventual sesgo del observador. Sin embargo, dado que sólo se incluyeron anomalías congénitas mayores, esta situación parecería poco probable. Por otro lado, en nuestra investigación no contamos con información sobre malformaciones en los productos de aborto.

En nuestro país, como en otros países de Latinoamérica, el uso de misoprostol es probablemente uno de los métodos abortivos más frecuentemente empleado.<sup>3-6</sup> En la Argentina, se ha estimado que ocurren aproximadamente 460 000 abortos inducidos por año<sup>25</sup> y las cifras estimadas para Sudamérica son del orden del 23% de las gestaciones.<sup>26</sup> Dada la penalización del aborto, las mujeres recurren a prácticas por fuera de la supervisión médica, que no solo ponen en riesgo su salud sino que, al mismo tiempo, resultan insuficientemente eficaces para lograr el aborto. En este contexto, una proporción de las mujeres que utilizan misoprostol como abortivo, fallan en el intento de interrupción del embarazo y, por lo tanto, se ven expuestas a una sustancia con riesgo teratogénico para su descendencia.

El problema de la morbimortalidad materna por aborto ha sido últimamente abordado con diferentes iniciativas<sup>27-29</sup> pero el riesgo teratogénico del misoprostol no ha sido suficientemente valorado. Se trata de las dos caras de un mismo problema cuya causa es común: el embarazo no deseado y el aborto inseguro. Las medidas que muy posiblemente cambien esta grave situación son una mayor educación en el área de la salud sexual y reproductiva y la despenalización del aborto.

## CONCLUSIÓN

Este trabajo es el segundo estudio epidemiológico de cohortes que detecta una asociación estadísticamente significativa entre la exposición prenatal al misoprostol y la ocurrencia de anomalías congénitas. En nuestra estimación, el riesgo resultó tres veces mayor en el grupo expuesto, aunque este resultado debe tomarse con precaución teniendo en cuenta que el límite inferior del intervalo de confianza es cercano a 1. Sería conveniente confirmar este valor de riesgo con futuros estudios que aumenten el número de pacientes examinados. Al mismo tiempo, algunos de los defectos congénitos observados en los niños expuestos en este trabajo coinciden con los comunicados por informes de casos y estudios de casos y controles previos. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:159-68.
- Providing Medical Abortion in Low-resource Settings: An Introductory Guidebook, 2nd ed Abuabara, K., Blum, J. (eds. 1st edition), Bracken, H. (ed. 2nd edition), Gynuity Health Projects. [Acceso: 12 dic 2010]. Disponible en: <http://gynuity.org/resources/info/medical-abortion-guidebook/>.
- Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 15, 341:1258-61.
- Coelho HL, Teixeira AC, Santos Ap, Forte EB. Misoprostol and ilegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993;341:1261-3.
- Faúndes A. Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología, FLASOG. Santa Cruz: Industrias Gráficas Sirena; 2005.
- Fernández MM, Coeytaux F, de León RG, Harrison DL. Assessing the global availability of misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):180-6.
- Fonseca W, Alencar AJ, Mota FS, Coelho HL, et al. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991;338:56.
- Fonseca W, Alencar AJ, Pereira RM, Misago C. Congenital malformation of the scalp and cranium after failed first trimester abortion attempt with misoprostol. *Clin Dysmorphol* 1993;2:76-80.
- González CH, Vargas FR, Pérez AB, Kim CA, et al. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993;47:59-64.
- González CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in 1st trimester of pregnancy. *Lancet* 1998;351:624-27.
- Coelho KE, Sarmento MF, Veiga CM, Speck-Martins CE, et al. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Med Genet* 2000;95:297-301.
- Pastuszek AL, Schüler-Faccin L, Speck-Martins CE, Coelho KE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Moebius syndrome in infants. *New Engl J Med* 1998;338:1881-5.
- Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:519-23.
- Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000;95:302-6.
- Schüler-Faccin L, Pastuszek A, Sanseverino TV, Orioli IM, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 1999;13:147-51.
- da Silva Dal Pizzol T, Tierling VL, Schüler-Faccin L, Sanseverino MT, et al. Reproductive results associated with misoprostol and other substances utilized for interruption of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(1):71-2.
- European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Minor Anomalies for Exclusion [Acceso: 12 de diciembre 2010]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3-Chapter-3.2.pdf>.
- Stevenson R, Hall J, Goodman R. Human Malformations and Related Anomalies. Vol 2. Oxford Monographs on Medical Genetics N 27, pag 78-82, Oxford University Press. 1993.
- Moerman P, Fryns JP, Vandenbergh K, Devlieger H, Lauweryns JM. Pathogenesis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 1992;21(4):315-21.
- Philip N, Shannon C, Winikoff B. [Acceso: 1 noviembre 2010]. Disponible en: [http://gynuity.org/downloads/misoprostol\\_teratogen\\_sp.pdf](http://gynuity.org/downloads/misoprostol_teratogen_sp.pdf).
- Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:47-56.
- Ericson A, Kallen B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-375.
- Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, Zhao W, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:107-113.
- Livshits A, Machtinger R, David LB, Spira M, et al. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertil Steril* 2009;91(5):1877-80.
- Insua I, Romero M. Morbilidad materna severa en la Argentina, Egresos hospitalarios por aborto de establecimientos oficiales. [Acceso: 5 diciembre 2010]. Disponible en: [www.cedes.org.ar/Publicaciones/RE/2007/6845.pdf](http://www.cedes.org.ar/Publicaciones/RE/2007/6845.pdf).
- Sedgh G, Henshaw S, Singh S, Ahman E, Shah IH. Induced abortion: estimated rates and trends worldwide. *Lancet* 2007;13,370(9595):1338-45.
- Briozzo L, Vidiella G, Rodríguez F, Gorgoroso M, et al. A risk reduction strategy to prevent maternal deaths associated with unsafe abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(2):221-6.
- Faúndes A, Rao K, Briozzo L. Right to protection from unsafe abortion and postabortion care. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106(2):164-7.
- Vázquez S, Calandra N, Real P, Zingman F, et al. Un nuevo desafío en la atención de la adolescente consejería pre y postaborto. [Acceso: 20 diciembre 2010]. Disponible en: [http://www.aaes.org.ar/Publica/ArticulosPublicaciones/ae\\_ConPrePo.pdf](http://www.aaes.org.ar/Publica/ArticulosPublicaciones/ae_ConPrePo.pdf).