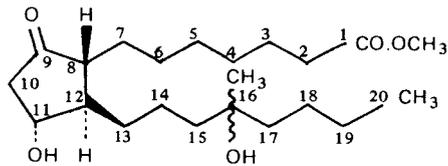


## MISOPROSTOL



(±)metil(11,13E)-11,16-dihidroxi-16 metil-9-oxoprost-13-en-1-oato

Ester metílico de la 15-dehidroxi-16-hidroxi-16-metilPGE<sub>1</sub>

Existe como una mezcla equimolecular de dos compuestos racémicos

## INTRODUCCION

Las prostaglandinas (PGs) son autácticos lipídicos biológicamente activos, producidas en la mayoría de los tejidos animales y en el organismo humano.

El ácido prostanoico, un compuesto hipotético, constituye la estructura molecular básica de las PGs y se lo representa como un esqueleto de 20 átomos de carbono, integrado por un ciclopentano, dos cadenas laterales vecinales, de configuración *trans*, con una función carboxílica terminal.

La participación de las PGs en la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo humano y en procesos patológicos, justifican el creciente interés que despiertan en el campo de la investigación.

## HISTORIA

El nombre de prostaglandinas fue otorgado por Von Euler en Suecia y Goldbalt en Londres, quienes en la década 1930-40 observaron en el plasma seminal humano la presencia de un factor estimulante de la musculatura lisa intestinal y vincularon su origen con las glándulas prostáticas<sup>1, 2</sup>.

En 1945 Bergström y Sjöwall, a partir de glándulas prostáticas de carnero, trabajando a bajas temperaturas y usando soluciones hidroalcohólicas bufferadas aislaron productos farmacológicamente activos. Purificados éstos por cromatografía de partición en columna con conversión de fase y cristalizados con solventes adecuados, se llegó a obtener dos productos sólidos de punto de fusión definido que se denominaron PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub><sup>3</sup>.

En 1982 se otorgó el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a Bergström y Samuelsson de Suecia y Vane de Inglaterra, por sus notables adelantos en la investigación de PGs<sup>4</sup>.

## MISOPROSTOL

El Misoprostol es un análogo estructural sintético de la PGE<sub>1</sub>, desarrollado por D. Searle & Co., que se incorpora como agente antiulceroso por sus propiedades antisecretoras y citoprotectoras, capaz de prevenir el desarrollo de ulceraciones en el tracto gastrointestinal superior de diferentes animales de laboratorio<sup>5</sup>.

Se han hecho estudios farmacológicos clínicos en diversos países a fin de in-

vestigar su seguridad, mecanismo de acción<sup>6, 7</sup> y su eficacia en el tratamiento de la úlcera péptica y otros trastornos del aparato digestivo<sup>8, 9</sup>.

El Misoprostol es el 1,5-dehidroxi derivado, con sustituyentes 16,16-metilhidroxi, del éster metílico de la PGE<sub>1</sub>.

La variación estructural está orientada a optimizar el incremento de la propiedad antisecretora gástrica, a dotarlo de actividad por vía bucal, a evitar su rápida metabolización y a minimizar los efectos colaterales que poseen las PGs naturales<sup>10</sup>.

#### ESTUDIOS FARMACOLOGICOS PRECLINICOS

La acción antisecretora del Misoprostol se ensayó en animales de laboratorio y se demostró que tanto por vía bucal como endovenosa, reduce eficazmente la secreción gástrica.

La actividad antiulcerosa gástrica y duodenal del Misoprostol se estudió contra lesiones gástricas inducidas con etanol, antiinflamatorios no esteroides (A.I. N.E.) y otros agentes lesivos.

Dadas las dosis requeridas en estos ensayos para inhibir la secreción gástrica, se supone que en el efecto citoprotector el Misoprostol juegue, al igual que las prostaglandinas naturales, un papel preponderante en mantener la integridad de la mucosa gastroduodenal.

#### FARMACOCINETICA

El Misoprostol radiomarcado se absorbe rápidamente después de la administración bucal, lográndose niveles pico de radioactividad en aproximadamente 30 minutos. La vida media de la radioactividad es de 1,7 horas.

El 64% de la radioactividad de una dosis oral de Misoprostol marcado se excreta en orina y el 15% en heces; alrede-

dor del 56% de la radioactividad total se elimina dentro de las 8 horas<sup>11-13</sup>.

#### ESTUDIOS FARMACOLOGICOS CLINICOS<sup>1-6</sup>

En 1985 se realizaron investigaciones clínicas con Misoprostol en estudios de hasta 12 semanas de duración y dosis de 400 µg, 4 veces por día. Sujetos sanos participaron en estudios de tolerancia, efectos farmacológicos y mecanismos de acción.

##### 1) Tolerancia en el hombre y efectos farmacológicos

Los estudios de tolerancia se realizaron en sujetos sanos para evaluar los efectos de dosis únicas o múltiples de Misoprostol sobre la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura.

Se consideró de gran valor estudiar su comportamiento sobre la agregación plaquetaria, por ser análogos estructurales de las prostaciclina y tromboxanos. Los efectos de esta nueva droga fueron mínimos y clínicamente no significativos.

En lo que se refiere a la función endócrina no hubo alteración en el nivel de hormonas circulantes en el tracto gastrointestinal. Sólo se obtuvo un aumento en los niveles de gastrina sérica, justificados por la caída de la secreción ácida gastrointestinal.

El sistema inmunológico de los ancianos es afectado por las PGs. En el caso de Misoprostol hubo respuestas levemente positivas, pero de escaso valor clínico.

##### 2) Actividad farmacocinética

Los estudios clínicos destinados a evaluar la actividad antisecretora gástrica del Misoprostol sobre la secreción nocturna basal y la secreción ácida estimulada por histamina pentagastrina, alimen-

tos y café, fueron realizados por Callison *et al.*<sup>14</sup>. Estos autores ensayaron dosis de 50, 100 y 200  $\mu\text{g}$  de Misoprostol, comparando con placebos. Una significativa respuesta clínica se encontró a dosis de 200  $\mu\text{g}$  en la secreción ácida entre las 2 y 3 horas posteriores a la dosis usada.

Fue asimismo de gran interés observar que dosis bucales de 400  $\mu\text{g}$  de droga producían el mismo efecto que la última indicada, lo que hacía prever un efecto meseta en dosis-respuesta del Misoprostol.

### 3) Citoprotección

Considerando a la citoprotección de la mucosa gástrica como la propiedad de un compuesto para inducir la protección del tejido mucoso frente al daño causado por distintos agentes nocivos, mediante un mecanismo independiente de la secreción ácida, Tarnawsky *et al.* demostraron el efecto protector del Misoprostol sobre la mucosa gástrica agredida por etanol, en respuesta similar con los ensayos realizados con prostaglandinas de las series  $\text{E}_1$  y  $\text{E}_2$ <sup>15</sup>.

Con anterioridad se había demostrado, comparando con placebos, la citoprotección de la  $\text{PGE}_1$  en el sangrado gástrico provocado por el ácido acetilsalicílico.

Es conocido el efecto de los ácidos biliares sobre la mucosa gastrointestinal (caída en la diferencia de potencial de la mucosa e incremento en la liberación celular de urea y ADN). El Misoprostol atenuó la caída en la diferencia de potencial pero no afectó la liberación de urea o ADN.

### 4) Eficacia en cicatrización de úlceras duodenales

Las investigaciones sobre la eficacia de Misoprostol en el tratamiento de la úl-

cera duodenal se realizaron comparando con placebos y dieta y con cimetidina.

Dajani comparó la administración de Misoprostol en dosis de 200 y 50  $\mu\text{g}$  4 veces por día versus placebo sobre 300 pacientes con úlceras duodenales, endoscópicamente documentadas, con un tamaño entre 0,3 y 2 cm en su diámetro mayor. A los pacientes de los diferentes grupos se les permitió ingerir dosis subterapéuticas de antiácidos, para controlar el dolor. Al fin de 4 semanas de tratamiento con dosis de 200  $\mu\text{g}$  4 veces por día, la tasa de cicatrización, evidenciada por endoscopía, fue significativamente superior al placebo. No se observaron diferencias por dosis de 50  $\mu\text{g}$  4 veces al día de Misoprostol frente al placebo<sup>16</sup>.

La tasa de curación del Misoprostol en dosis de 200  $\mu\text{g}$  cuatro veces por día durante 4 semanas es comparable a las de cimetidina y ranitidina, luego de 4 semanas de tratamiento.

### 5) Eficacia en la cicatrización de úlceras gástricas

Callison ensayó el Misoprostol en pacientes portadores de úlcera gástrica benigna, documentando por endoscopía, excluyéndose pacientes con úlceras duodenales o del canal pilórico concomitantes y otros trastornos gastrointestinales sin uso de agentes antiácidos, usándose solamente acetaminofeno para el alivio del dolor.

Usando 100  $\mu\text{g}$  de la droga por vez produjo un índice de curación del 62% a las 8 semanas, que, comparado con el Misoprostol de 25  $\mu\text{g}$  fue de 50%. Sólo se presentaron algunos casos de diarrea, que fueron generalmente leves y permitieron no interrumpir el tratamiento<sup>17</sup>.

Si se toma como base para ese efecto colateral que la incidencia de diarrea según la O.M.S. es de tres deposiciones lí-

quidas en 24 horas, el porcentaje de afectados fue del 4%.

#### 6) *El Misoprostol en situaciones de emergencia*

Existen estudios que sugieren que el Misoprostol, en dosis de 100-200  $\mu\text{g}$  cuatro veces por día, puede ser de utilidad en situaciones de emergencia, en las cuales la hemorragia gastrointestinal podría llevar a consecuencias fatales. Esta droga redujo el sangrado y el tamaño de la lesión en el 85% de los 45 pacientes multicéntricos en estudio durante los últimos 2 años<sup>17, 18</sup>. Los pacientes padecían de úlcera gástrica y duodenal sangrante y gastritis hemorrágica aguda, que no evidenciaron mejoría después del tratamiento con otros agentes antiulcerosos.

#### PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Por tratarse de un análogo estructural de la  $\text{PGE}_1$  podrían ocurrir fenómenos de hipotensión a través de vasodilatación periférica. Los estudios clínicos demostraron que el Misoprostol no produce hipotensión, si bien se aconseja el control de la medicación en aquellas enfermedades en las que el cuadro hipotensivo puede precipitar complicaciones severas (enfermedades coronarias, etc.).

Entre sus efectos colaterales está la diarrea leve o moderada, pero también pueden ocurrir vómitos, dolor abdominal y cólicos. Sin embargo, muy pocos pacientes han debido interrumpir el trata-

miento por sintomatologías de esta naturaleza.

No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas. La administración del Misoprostol en estos casos debe ser controlada. La misma precaución se tendrá para madres que amamantan, pues aunque su vía de excreción es la orina, podría eliminarse en parte por la leche humana, si bien no hay experiencias clínicas que lo hayan demostrado. El Misoprostol no debe administrarse a sujetos con sensibilidad a las prostaglandinas.

#### FORMA FARMACEUTICA

Por tratarse de un aceite viscoso, no soluble en agua, se ha desarrollado una formulación en comprimidos.

#### SOBREDOSIS

No se ha determinado la dosis tóxica en humanos. Los datos clínicos nos informan que dosis acumulativas diarias de hasta 1.600  $\mu\text{g}$  han sido bien toleradas y sólo presentaron discretos trastornos gastrointestinales.

Los efectos de dosis tóxica en animales son similares a las que ocurren con prostaglandinas: relajación de musculatura lisa, dificultad respiratoria y depresión del sistema nervioso central.

Ante fenómenos graves de intolerancia la medicación será suspendida.

Se aconseja que el tratamiento sea sintomático y de sostén.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Von Euler (1936) *J. Physiol.* 88: 213-34
2. Flower, P.J. (1977) *Agents Actions Suppl.* 3: 99-105
3. Bergström, S. y J. Sjövall (1960) *Acta Chem. Scand.* 14: 1701-5

4. Berström, S. y B. Samuelson eds. (1967) *"The Prostaglandins"* Proc. II Nobel Symposium. Almqvist and Wiksell, Uppsala y John Wiley & Sons Inc., New York
5. Colton, D.G., D.A. Callison y E.Z. Dajani (1979) *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 210: 283-8
6. Cohen, M.M., L. Clark, L. Armtromg y J. D'Souza (1983) *Gastroenterology* 84: 1126
7. Akdamar, K., N. Agrawall y A. Ertan (1982) *Amer. J. Gastroenterol.* 77: 902-4
8. Brand, D.L., W.M. Roufail, A.B.R. Thomson y E.J. Tapper (1984) *Gastroenterology* 86: 1034
9. Neil, G.A. y K.N. Jeejeebhoy (1984) *Gastroenterology* 86: 1194
10. Castaner, J. (1977) *Drugs Future* 2: 817-20
11. Allan, L.M., J.A. Steiner, A. Barrow y C. Vase (1983) *"Absorption and Metabolism in Man of Radiolabelled Misoprostol, a Synthetic PGE<sub>1</sub> Analogue"*. II World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics, Washington D.C., August 1983
12. Buford, S., C.M. Walls y A. Barrow (1981) *"The Absorption of (17,18-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>)-SC-29333 in Male and Female Charles River Rats"*. Department of Metabolic Studies, Research and Development Division, High Wycombe, G.D. Searle & Co., EWM - 8OE-0018. February, 1981
13. Hawking, A.J., D.A. Rose, C.M. Walls y A. Barrow (1982) *"Estimated Radiation Absorbed Dose to Man for the Oral Administration of (<sup>3</sup>H)-SC-29333(Misoprostol) as Predicted from Rat Tissue Distribution data"*. Department of drug metabolism and pharmacokinetics Research and Development Division, High Wycombe, G.D. Searle & Co HWM - 82E-006, March, 1982
14. Callison, D.A., R.C. Polk y L. Deysach (1981) *"Study of the Dose-Response Effects of SC-29333 on Nocturnal Gastric Secretion"*, Doc. Nº MED-81-06-071. Clinical Research Report. September, 1981. On file G.D. Searle
15. Tarnawsky, A., J. Stachira, K.J. Ivey, T. Mach, J. Bodgal, J. Szczudrawa y B. Klimczyk (1981) *Prostaglandins* 21 (suppl.): 147-8
16. Dajani, E.Z. (1981) *Multiclinic, Double-Blind, Controlled Comparison of SC-29333 and Placebo in the Treatment of Duodenal Ulcer in Outpatients"*. Doc. Nº MED-80-02-092 Clinical Protocol. April, 1981. On file G.D. Searle
17. Callison, D.A. (1981) *Multiclinic, Double-Blind, Controlled Comparisson of Two Dosage Regiments of SC-29333 and Placebo in the Treatment of Bening Gastric Ulcer in Outpatients"*. Doc. Nº MED-81-02-001. Clinical Protocol. March, 1981. On file G.D. Searle
18. *J.A.M.A. Medical News* (1985) Vol. 253, Nº 5, págs. 617-20