

BOLETIN INFORMATIVO N°5

**MISOPROSTOL: FARMACOVIGILANCIA Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Viviana Correa Salde, Adriana Pastore y Nancy Solá

Centro de Información de Medicamentos

Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

INTRODUCCIÓN

El Misoprostol está indicado en la prevención de la úlcera gástrica asociada a la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico en pacientes con alto riesgo de complicaciones de la úlcera gástrica, como los ancianos, y en pacientes que además tienen otra enfermedad o un riesgo elevado de desarrollar úlcera gástrica, como aquellos con antecedentes de úlcera.

El misoprostol está indicado en el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal.<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6.</sup>

El Misoprostol está contraindicado durante el embarazo. Estudios en humanos han demostrado que el Misoprostol aumenta la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas. La administración de Misoprostol se ha asociado asimismo a una mayor incidencia de hemorragia uterina y expulsión del contenido del útero. Los abortos producidos por Misoprostol tienen tendencia a ser incompletos dando lugar a complicaciones graves que a veces exigen hospitalización y cirugía, y posiblemente originan infertilidad.<sup>3</sup>

En Argentina, como en algunos otros países, está siendo utilizado en forma ilegal como abortivo.<sup>7, 8, 9.</sup>

¿Cómo se generalizó este uso indebido? Publicaciones científicas internacionales indicaron la propiedad abortiva de esta droga y la forma de uso. Médicos obstetras comenzaron a indicarla luego de abortos espontáneos incompletos, sustituyendo procedimientos quirúrgicos (legrados).<sup>10, 11.</sup> En estos casos se utiliza una contraindicación como efecto terapéutico, lo cual no está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), dando indicaciones para su administración no presentes en el prospecto. Esta práctica fue transmitiéndose, y se descontroló completamente dado que hoy es aconsejada por personal de enfermería y por los propios pacientes.<sup>11</sup>

FARMACOVIGILANCIA

Dentro de las indicaciones terapéuticas de Misoprostol descritas en la literatura<sup>12</sup> se pueden observar:

<ul style="list-style-type: none"><li>• Inducción de la maduración cervical</li><li>• Úlcera duodenal</li><li>• Úlcera gástrica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Profilaxis del rechazo de transplante de riñón</li><li>• Inducción del parto</li><li>• <b><u>Profilaxis de la úlcera inducida por AINE</u></b></li></ul>
---	--

• Muerte fetal intrauterina	• Terminación del embarazo
-----------------------------	----------------------------

En EEUU, la FDA sólo aprueba la utilización de Misoprostol en la profilaxis de úlcera inducida por el uso de AINE.<sup>12</sup>

El uso de Artrotec (misoprostol y diclofenaco) se encuentra contraindicado en embarazadas y se dice textualmente en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas: "Este medicamento deberá evitarse en mujeres de edad fértil salvo que usen un contraceptivo efectivo", así como en lactancia ya que se excreta con la leche materna.<sup>8</sup>

En un artículo publicado en la revista Lancet (Mayo de 1993), se describe el uso de Misoprostol en abortos en Fortaleza (Brasil), donde el aborto es legal sólo en casos de violación o incesto o cuando la vida de la mujer está en peligro. El Misoprostol es un abortivo ineficiente, muchas mujeres que lo utilizaron tuvieron abortos incompletos y necesitaron de evacuación uterina. Se revisaron los archivos de mujeres admitidas al hospital obstétrico principal de Fortaleza (capital de estado de Ceara) entre enero de 1990 y julio de 1992, para la evacuación uterina después del aborto inducido. El número de abortos incompletos inducido por Misoprostol aumentó substancialmente durante la primera mitad de 1990 y posteriormente disminuyó. De los 593 casos en 1991, 75% se relacionaron al Misoprostol, 10% al uso de otras drogas específicas, y 6% a las drogas no específicas. El 9% restante no se registró e incluye un 3% en quienes el aborto había sido inducido clandestinamente. El número de evacuaciones uterinas por mes disminuyó de 89 en agosto de 1990, a 62 en julio de 1991, cuando se suspendieron las ventas de Misoprostol en el estado de Ceara. El descenso continuó después de que la venta de Misoprostol cesó, hasta aproximadamente 20 casos en diciembre de 1991, estos números permanecieron alrededor de este nivel hasta junio de 1992, sostenidos por las ventas clandestinas. La falta de acceso a los anticonceptivos es la razón principal para el gran número de embarazos no planeados lo que representa un problema de salud pública mayor para las mujeres brasileñas. La prohibición de aborto genera un abuso en los medicamentos lo cual es una complicación extra, principalmente por el escaso control de la comercialización de esta droga.<sup>13</sup>

Actualmente la comercialización y el uso del Misoprostol en Brasil admite solamente la venta para hospitales. En algunos estados brasileños hay medidas especiales sobre este medicamento, como por ejemplo la venta restringida en establecimientos acreditados y la prohibición total como ocurre en Ceara.<sup>9</sup>

En Argentina la A.N.M.A.T. y El Departamento de Farmacovigilancia de la A.N.M.A.T. recibió información de usos indebidos del Misoprostol. Algunos profesionales comunicaron con preocupación la utilización del Misoprostol sin indicación médica con fines abortivos, ya sea por vía oral o vaginal.

El mencionado Departamento se dedicó a la revisión de lo actuado por A.N.M.A.T. así como también a la búsqueda bibliográfica y a la realización de consultas a hospitales y especialistas con la finalidad de disminuir o evitar los riesgos mencionados.

La situación descripta tornó necesaria la adopción de medidas adecuadas para la prevención y protección de la salud de la población, unificando en forma rigurosa la condición de expendio de los productos que contienen Misoprostol, como así también la

inclusión de información adicional en los textos de los prospectos de los productos ya autorizados. Es por estos motivos que surge la Disposición 3646/98 donde

A.N.M.A.T. Dispone:

- ✓ Artículo 1° - Unificar el modo de expendio bajo la condición de VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- ✓ Artículo 2° - Agregar información adicional para los prospectos. (ANEXO I)

#### ANEXO I

##### EFFECTOS ADVERSOS

###### Teratogénesis

Se ha descrito la aparición de malformaciones congénitas en niños de madres que han ingerido Misoprostol durante el primer trimestre del embarazo.

La diarrea y el dolor abdominal son efectos adversos moderados y que se han observado frecuentemente (13-40% de los pacientes).

##### ADVERTENCIA - NOTA ESPECIAL PARA LAS MUJERES

Este medicamento puede inducir la interrupción del embarazo, por lo tanto, si Ud. está embarazada no lo debe usar.

Las interrupciones en el embarazo causadas por el Misoprostol pueden ser incompletas. Esta situación puede tener serias complicaciones médicas llegando a requerir hospitalización y cirugía, cuya consecuencia podría ser la infertilidad.

Si Ud. cree que está embarazada no tome Misoprostol. Debe evitar el embarazo mientras está tomando Misoprostol, esto significa que debe estar bajo una forma eficaz de control de la natalidad. Si Ud. Está tomando Misoprostol y se embaraza, deje de tomar el medicamento y consulte a su médico.

##### LACTANCIA

No se recomienda el uso de Misoprostol durante la lactancia dado que su potencial distribución podría

- ✓ Artículo 3° - Los laboratorios titulares de certificados de productos que contienen Misoprostol, en un plazo de 90 días a partir de la publicación en el Boletín Oficial, deberán presentar los textos de los prospectos, y adecuar la condición de expendio de los productos.
- ✓ Art. 4° -El Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional notificará a las Asociaciones Profesionales, lo actuado hasta el presente, y las invitará a continuar con los intercambios técnicos por efectos adversos y resultados terapéuticos, con o sin uso indebido de la droga Misoprostol, a fin de adoptar medidas complementarias, si correspondiera.<sup>14</sup>

La Red Provincial de Vigilancia Farmacéutica (RPVF) de la Provincia de Buenos Aires, opina que la venta bajo receta archivada de Misoprostol definitivamente no controla el mal uso de éste y se encuentra preparando un informe para ser presentado a la A.N.M.A.T., y actualmente las propuestas que sugiere se basan en distintas posibilidades:

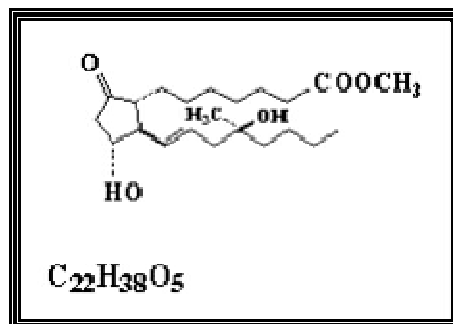
1. Prohibir el uso de Misoprostol en nuestro mercado.
2. Reemplazar la droga en los medicamentos que la contengan por otros citoprotectores.
3. Implementar un programa de Farmacovigilancia Intensiva para los medicamentos que lo contengan incluyendo prohibición absoluta de muestras médicas.
4. Se estudie si el Misoprostol es adecuado para uso terapéutico en casos como abortos espontáneos incompletos, y de ser así se acepte su uso como monofármaco bajo Farmacovigilancia Intensiva, incluyendo prohibición absoluta de muestras médicas.

Finalmente la RPVF realiza un pedido a los farmacéuticos: “hasta tanto se modifique la condición actual, recomendamos especialmente a nuestros colegas tomar los más estrictos recaudos para la dispensación bajo receta archivada, incluso negando la dispensación en casos sospechosos hasta tanto se comuniquen con el médico prescriptor”.<sup>11</sup>

En Argentina existen actualmente tres presentaciones comerciales que contienen Misoprostol<sup>15</sup>:

Especialidad Farmacéutica	Laboratorio Productor	Composición
Mibetec	Microsules y Bernabo S. A.	Misoprostol
Oxaprost	Beta S. A. Lab.	Diclofenac Sódico + Misoprostol
Oxaprost 75	Beta S. A. Lab.	Diclofenac Sódico + Misoprostol

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS



-

**Denominación química** (11alfa,13E)-(±)-11,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-oato de metilo.

- ❖ **Composición cuantitativa** H 10.01% C 69.08% O 20.91%
- ❖ **Fórmula empírica** C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>
- ❖ **Peso molecular** 382,54
- ❖ **Código del ChemicalAbstracts** 59122-46-2
- ❖ **ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS AGONISTA PROSTAGLANDINICO (PROSTAGLANDINA) ANTIULCERA PEPTICA ANTISECRETOR GASTRICO<sup>2</sup>**
- ❖ **ACCION Y MECANISMO** Antiulceroso, antisecretor gástrico, protector de la mucosa digestiva. Es un derivado prostaglandínico (Prostaglandina E1). Actúa bloqueando la secreción ácida gástrica inducida por cualquier estímulo bioquímico: histamina, acetilcolina o gastrina, mediante un efecto agonista sobre los receptores prostaglandínicos de las células parietales gástricas. Asimismo, induce la formación de moco, protegiendo así la mucosa digestiva.<sup>2</sup>
- ❖ **FARMACOCINETICA** (Vía Oral): Es absorbido muy rápida y ampliamente. Sufre amplio metabolismo de primer paso dando lugar, entre otros, al metabolito activo misoprostol ácido. Los alimentos y la presencia de antiácidos en el estómago retrasan su absorción, aunque no la disminuyen significativamente. El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 30 min. y la duración > de 3 h. El misoprostol ácido se une a proteínas plasmáticas en un 80-90%. Se elimina mayoritariamente con la orina en forma metabolizada, < 1% se excreta inalterado.<sup>2</sup> Entre un 64 y 73% de la dosis oral se excreta en las primeras 24 horas.<sup>3</sup> La semivida de eliminación es de 20-40 min, pudiendo llegar a duplicarse en insuficiencia hepática.<sup>2</sup>
- ❖ **INDICACIONES** - Úlcera duodenal. - Profilaxis de lesiones gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroídicos (AINE).<sup>2</sup>
- ❖ **POSOLOGIA** Oral. Adultos: -Úlcera duodenal y úlcera gástrica: 200 mcg 4 veces al día, durante las comidas y al acostarse, o bien 400 mcg/12 horas, durante 4-8 semanas. En el tratamiento de la úlcera duodenal se ha asociado a antiácidos de aluminio, para alivio del dolor. -Profilaxis de úlcera gastroduodenal por AINE: 200 mcg/6-12 horas. En pacientes que no toleran estas dosis se han administrado 100 mg/6 horas, resultando menos eficaces.

Normas para la correcta administración: La incidencia de diarrea producida por misoprostol puede ser minimizada si el fármaco se administra durante las comidas y al acostarse, evitando la administración concomitante de laxantes (ej: antiácidos

conteniendo magnesio).<sup>2</sup>

- ❖ **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES** Contraindicado en alergia a las prostaglandinas y embarazo. Precaución en enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, vigilando la posible aparición de hipotensión arterial por vaso dilatación periférica inducida por el misoprostol. Diarrea, relacionado con la dosis. No se ha establecido la eficacia ni la seguridad del misoprostol en menores de 18 años.<sup>2</sup> Aunque no se ha descrito que el Misoprostol produzca crisis epilépticas, sí se han descrito en relación con las prostaglandinas y sus análogos cuando se administran por vías distintas de la oral; se recomienda que el misoprostol se utilice en pacientes epilépticos únicamente cuando su enfermedad esté adecuadamente controlada.<sup>3</sup>
  
- ❖ **INTERACCIONES/INTERFERENCIAS ANALITICAS** - Acenocumarol: hay un estudio en el que se ha registrado una posible inhibición del efecto anticoagulante. - Antiinflamatorios no esteroídicos (diclofenac, fenilbutazona, indometacina, naproxeno): hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenilbutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenac, indometacina). Aunque misoprostol se utiliza para profilaxis de lesiones gastroduodenales causadas por antiinflamatorios no esteroídicos, se debe vigilar la posible aparición de signos de toxicidad.
  
- ❖ **EFFECTOS ADVERSOS** Los efectos adversos de misoprostol son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes. El perfil de seguridad de este fármaco es similar al del resto de antiulcerosos, aunque de forma más acentuada. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema gastrointestinal. El 2% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento debido a las diarreas. Las reacciones adversas más características son: -Muy frecuentemente (>25%): diarrea relacionada con la dosis, habitualmente después de 13 días de tratamiento y frecuentemente desaparece 8 días después. -Ocasionalmente (1-9%): dolor abdominal, náuseas, flatulencia, dispepsia, vómitos, estreñimiento. - Raramente (<1%): calambres abdominales, hipermenorrea, alteraciones menstruales, hemorragia vaginal y cefalea.
  
- ❖ **ADVERTENCIAS ESPECIALES** En caso de administrar a mujeres en edad de procrear deberá excluirse la existencia de embarazo y se adoptará un método anticonceptivo eficaz. Si la paciente queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento.
  
- ❖ **EMBARAZO** Categoría X de la FDA. El misoprostol es abortivo, aumenta la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas. El efecto abortivo de la mifepristona se ve reforzado cuando se combina con misoprostol. Hay casos aislados en los que se observó un defecto inusual en la región frontotemporal del cráneo en neonatos que pudiese ser debido a la exposición de las madres a misoprostol durante el 1º trimestre de embarazo. También se ha asociado a una mayor incidencia de hemorragia uterina y expulsión del contenido del útero. Los abortos producidos por misoprostol tienden a ser incompletos dando lugar a complicaciones graves que a veces exigen hospitalización y cirugía y posiblemente originan infertilidad. Las pacientes en edad fértil que tengan que utilizar misoprostol

(gran riesgo de complicaciones de la úlcera gástrica asociadas al uso de AINE o gran riesgo de sufrir úlcera gástrica) deben tomar medidas anticonceptivas eficaces, haber tenido resultados negativos en una prueba sérica de embarazo en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento e iniciarlo solamente en el segundo o tercer día del siguiente periodo menstrual normal.

- ❖ **MADRES LACTANTES** Se desconoce si el misoprostol o su metabolito activo, ácido misoprostol, se excretan con la leche materna. Se considera contraindicada en lactancia a causa de la potencial diarrea severa que puede producir en el lactante.
- ❖ **USO EN NIÑOS** No se dispone de suficiente experiencia clínica en este grupo de edad.
- ❖ **USO EN ANCIANOS** No parece ser necesaria una reducción rutinaria de la dosis de misoprostol en pacientes geriátricos o con insuficiencia renal, no obstante, ésta se puede reducir si se dan casos de intolerancia a las dosis normales.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 99. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. España.
2. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España <http://www.cof.es/bot/>
3. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP-DI. 2da Edición Española. 1995.
4. The Complete Drug Reference. Martindale. 32th Edition. 1999.
5. Drug Information. American Hospital Formulary Service. 1997.
6. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman&Gilman. Novena Edición 1996.
7. Delvechio Edith. 12 de Febrero de 2001. Enviado a: [e-farmacos@usa.healthnet.org](mailto:e-farmacos@usa.healthnet.org)
8. Saute Eduardo. 13 de Febrero de 2001. Enviado a: [e-farmacos@usa.healthnet.org](mailto:e-farmacos@usa.healthnet.org)
9. Coelho Helena. 16 de Febrero de 2001. Enviado a: [e-farmacos@usa.healthnet.org](mailto:e-farmacos@usa.healthnet.org)
10. MEDLINE [http://healthgate.ncbi.com/getcontent.asp?SiteID=ncbi&DocID=/search-forms/medline\\_form&DocType=4](http://healthgate.ncbi.com/getcontent.asp?SiteID=ncbi&DocID=/search-forms/medline_form&DocType=4)Búsqueda realizada el:27/03/01 (palabras claves: misoprostol + abortion, entre los años 1990 y 2001= se encontraron 26 citas)
11. Reporte N°12. Red Provincial de Vigilancia Farmacéutica. Publicación del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Enero 2001. Versión para correo electrónico.
12. Base de Datos: ClinicalPharmacology 2000. <http://www.cp.gsm.com> (Acceso restringido). Búsqueda realizada el: 27/03/01
13. Coelho HL, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. Lancet 1993 May 1993 15;341 (8855): 1261-3. Abstract tomado de PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica A.N.M.A.T. Disposición 3646/98
15. Manual Farmacéutico. N° 487. Diciembre 2000.