

# Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT<sup>1</sup>  
Martínez de la Gándara M<sup>2</sup>

## CLOPIDOGREL

**PLAVIX** 75 mg 28 comp. PVP: 11.329 Sanofi Winthrop, S.A.

**ISCOVER** 75 mg 28 comp PVP: 11.329 Bristol-Myers, S.A.

Receta médica. Cupón precinto diferenciado. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: BOIB

Potencial terapéutico: **B**

*Clopidogrel* es un nuevo antiagregante plaquetario, análogo de ticlopidina. Su mecanismo de acción se basa en una inhibición selectiva e irreversible de la agregación plaquetaria inducida por ADP. El grado de inhibición a dosis terapéuticas es similar al de ticlopidina (75 mg de *clopidogrel* equivalen a 250 mg/12 h de ticlopidina). La acción de *clopidogrel* es dependiente de su biotransformación hepática, aunque todavía no se ha identificado el metabolito activo responsable de su actividad.

Las indicaciones autorizadas para este principio activo son: reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por: infarto cerebral isquémico (desde los 7 días del infarto hasta un máximo de 6 meses) o infarto de miocardio (desde los pocos días del infarto hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica de miembros inferiores establecida.

Desde un punto de vista farmacocinético, *clopidogrel* se absorbe rápidamente (aproximadamente en un 50%), mostrando una elevada unión a proteínas plasmáticas (94-98 %) y presenta un elevado efecto de primer paso hepático. Su biotransformación es a nivel hepático, hidrolizándose vía citocromo P<sub>450</sub> 1A a su derivado carboxilado. La excreción es por vía renal en un 50% y por heces en un 46 %. Con estas características farmacocinéticas, el tiempo para alcanzar la C<sub>max</sub> es algo inferior a una hora y, a las dosis recomendadas, los niveles plasmáticos llegan a su nivel estacionario en 3-7 días.

La dosis recomendada de *clopidogrel* es de 75 mg/24h en una sola toma, pudiéndose tomar con los alimentos.

El estudio más amplio en el que se ha evaluado la eficacia clínica de *clopidogrel* es el estudio CAPRIE, en

el que se incluyeron 19.185 pacientes para valorar la eficacia de 75 mg/día de *clopidogrel* frente a 325 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS) en cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con infarto cerebral, de miocardio o arteriopatía ocliterante de miembros inferiores, previos. Los resultados de este estudio mostraron una reducción algo superior del riesgo cardiovascular en el grupo tratado con *clopidogrel*. Las diferencias en el análisis global de todos los pacientes incluidos en el estudio, fue estadísticamente significativa, aunque según algunos autores, clínicamente debatibles.

De forma resumida, después de 1 a 3 años de seguimiento, la tasa anual de eventos cardiovasculares fue del 5,32% en el grupo de *clopidogrel* y de 5,88% en el grupo tratado con AAS. Según los autores del estudio CAPRIE, esto representa una reducción del riesgo relativo (RR) del 8,7% a favor de *clopidogrel*. Esto significa que por cada 1000 pacientes tratados se evitarían 24 eventos con *clopidogrel* y 19 con AAS.

Por otra parte, en el análisis realizado por subgrupos de pacientes según su patología de base, situación para la que no estaba diseñado el estudio, se observó que la reducción era estadísticamente más eficaz en el subgrupo de pacientes con arteriopatía periférica (reducción del 24% en el RR). En cambio, se observó un ligero incremento del riesgo (3,7%) en el grupo de pacientes tratados con *clopidogrel*, dentro del subgrupo con antecedentes de infarto de miocardio. En el caso de infarto cerebral previo, se redujo el riesgo con *clopidogrel* en un 7,3%. En estos dos últimos casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Estos resultados deberían confirmarse en estudios diseñados para obtener información sobre la eficacia comparada frente a AAS y otros antiagregantes, y además en los distintos subgrupos de pacientes. No hemos localizado estudios comparativos frente a ticlopidina u otros antiagregantes

En cuanto a sus reacciones adversas, la tolerancia global parece similar a la de AAS. Según distintas fuentes, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia han sido de tipo gastrointestinal (15%), alteraciones hemorrágicas (9,3%), rash (6%). Otras reacciones adversas observadas han sido hemorragia intracraneal (0,4%) y gastrointestinal (2%). Los casos

<sup>1</sup> Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

<sup>2</sup> Agencia Española del Medicamento.

M.º Sanidad y Consumo. Madrid.

observados de neutropenia son inferiores a la incidencia descrita para ticlopidina (0,004% para *clopidogrel* y 0,02% para AAS en el estudio CAPRIE, 0,8% para ticlopidina según distintos autores).

Las interacciones y precauciones más destacables de *clopidogrel* están relacionadas con sus efectos farmacológicos y sus características farmacocinéticas. El *clopidogrel* es susceptible de inhibir el isoenzima 2C9 del citocromo P<sub>450</sub>, lo que implica que el metabolismo hepático de muchos fármacos puede verse alterado (fenitoina, tolbutamida, AINEs, etc) con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos. Concretamente, tal y como se indica en la ficha técnica, no existe experiencia y por lo tanto no puede recomendarse el uso de *clopidogrel* en pacientes con angina inestable, ACTP (stenting), injerto de derivación aorto-coronaria e infarto cerebral isquémico agudo. Debe de utilizarse con precaución en pacientes que presentan patologías o situaciones con propensión a sangrar y existe un posible incremento del riesgo de sangrado si se utiliza concomitantemente con AAS, heparina o trombolíticos, por lo que esta utilización, así como es tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) debe de realizarse con precaución.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	DOSIS (en mg)	Pesetas
Clopidogrel	75	411
Acido Acetilsalicílico	150-300	16-32
Dipiridamol	300	56
Ticlopidina	500	181-242
Triflusal	300	86

## CONCLUSIONES

En prevención secundaria de las complicaciones trombóticas después de infarto de miocardio, infarto cerebral isquémico, el AAS a dosis bajas continúa siendo el tratamiento de elección con una amplia experiencia de uso que avala su eficacia.

El *clopidogrel*, análogo de la ticlopidina ha mostrado una ligera ventaja sobre el AAS en la prevención de un accidente isquémico para pacientes con arteriopatía periférica ocluyente.

En cuanto a seguridad, por el momento, en los ensayos clínicos el *clopidogrel* no ha mostrado producir las reacciones hematológicas (neutropenia, agranulocitosis) de la ticlopidina, aunque se necesita más tiempo a través de la farmacovigilancia, para confirmar esta ventaja.

En la actualidad se le puede considerar como una nueva alternativa en aquellos pacientes que no toleren el AAS.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- *Drugdex*® Editorial Staff. *Drugdex*® Information System. Micromedex Inc. Colorado. Vol 98 (1998). Drug Evaluations Monographs: Clopidogrel.
- Anónimo. Clopidogrel for reduction of atherosclerotic events. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40: 59-60.
- Dunn A, Chow MSS. Focus on clopidogrel: an antiplatelet agent similar to ticlopidine without serious hematologic effects. *Formulary* 1998; 33: 201-207
- Couke II AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54: 745-750.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1338.
- Ficha técnica de Plavix® y Iscover®-Ministerio de Sanidad y Consumo (1999).

## RABEPRAZOL

PARIET	20 mg 14 comp	PVP: 4.335	Janssen-Cilag, S.A.
	28 comp	PVP: 7.933	
	56 comp	PVP: 14.519	

Receta médica. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: A02B2

Potencial terapéutico: C.

El *rabeprazol* es un nuevo inhibidor de la bomba de protones, con propiedades antisecretoras, perteneciente al grupo de los benzimidazoles sustituidos.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la úlcera duodenal activa, úlcera gástrica activa benigna y en el reflujo gastroesofágico (ERGE) sintomático, erosivo o ulcerativo.

Actúa a nivel del lumen de las células parietales gástricas donde se une, de forma específica y parcialmente reversible, al enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa (responsable de la secreción ácida del estómago). Esta unión produce un bloqueo del enzima y, como consecuencia, se inhibe la secreción ácido-gástrica (tanto la basal como la estimulada), siendo este efecto dependiente de la dosis. Estudios «in vitro» han mostrado que el *rabeprazol* presenta una actividad antisecretora de 2-10 veces mayor que el omeprazol pero de menor duración de acción.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C<sub>max</sub> a las 3 horas de su administración, con una biodisponibilidad absoluta del 52%. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (97%), extenso metabolismo hepático y

eliminación principalmente renal, presentando una semivida de eliminación aproximadamente de 1 hora.

La dosis recomendada es de 20 mg/día siendo la duración del tratamiento dependiente de la patología: 4 semanas para la úlcera duodenal activa, 6 semanas en la úlcera gástrica activa benigna y 4-8 semanas en caso de reflujo gastroesofágico.

En cuanto a su experiencia clínica se han realizado 11 ensayos clínicos controlados y 8 no controlados para las 3 indicaciones aprobadas, siendo la variable de eficacia el porcentaje de curación de la mucosa. Del total de 19 ensayos: 9 fueron multicéntricos, randomizados, controlados, paralelos y doble ciego (3 en fase II y 6 en fase III):

- tres ensayos fueron controlados con placebo, en fase II, para cada una de las patologías (úlcera duodenal -UD, úlcera gástrica- UG y reflujo gastroesofágico -ERGE) con dosis de *rabeprazol* de 20-40 mg y duración de 4, 6 y 8 semanas respectivamente. En ninguno hubo diferencias significativas entre las dosis aunque el *rabeprazol* fue superior a placebo en todos los casos.
- otros 3 estudios compararon *rabeprazol* 20 mg con ranitidina 300 mg en UD, UG y ERGE. La eficacia del *rabeprazol* fue superior en UD y ERGE, sin diferencias en la UG; también el perfil de reacciones adversas fue superior, sobre todo en cuanto a mayor elevación en los niveles de gastrina.
- los otros 3 ensayos compararon *rabeprazol* 20 mg vs omeprazol en UD, UG y ERGE; no se evidenciaron diferencias en cuanto a eficacia aunque sí en el perfil de tolerancia, presentando el *rabeprazol* un ligero aumento de los niveles de gastrina.

También se ha realizado un estudio comparativo con famotidina en pacientes con UD o UG presentando mayor eficacia el *rabeprazol*, y existe algún estudio en la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Es un fármaco bien tolerado, entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: cefalea, diarrea, náusea y malestar.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a los benzimidazoles, embarazo y lactancia, utilizándose con precaución en caso de disfunción hepática grave, no recomendándose su uso en niños.

Por el momento no han aparecido interacciones clínicamente significativas aunque la administración conjunta de *rabeprazol* con ketoconazol disminuye los niveles de este último y con digoxina los aumenta.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	DOSIS (en mg)	Pesetas
Rabeprazol	20	259
Omeprazol	20	96-308*
Lansoprazol	30	283
Pantoprazol	40	290
Ranitidina	300	134

(\*): Intervalo del coste debido a la amplia variabilidad de precios

## CONCLUSIONES

El *rabeprazol* es el último inhibidor de la bomba de protones que ha aparecido en el mercado, con una eficacia similar al omeprazol y ranitidina y con un perfil de tolerancia algo inferior. Se puede considerar uno más de este grupo.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex<sup>®</sup> Editorial Staff. *Drugdex<sup>®</sup> Information System*. Inc. Denver, Colorado. Vol 101 (1999). Drug Evaluation Monograph of: «Rabeprazole»
- Prakash A, Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998;55:261-267.
- Dekkers CP, Beker JA et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 179-186
- Ficha técnica e Informe de evaluación de PARIET<sup>®</sup>. Ministerio de Sanidad y Consumo (1999).

## FE DE ERRATAS

En el nº2 del vol. 23 página 43 en la primera columna apartado **b) Síntomas vasomotores**, donde dice «Velariprida (no autorizado en España)» debe decir:

- «Veraliprida (Agreal<sup>®</sup> y Faltium<sup>®</sup>) de acción antidopaminérgica, cuya indicación aprobada es en el tratamiento de alteraciones psicósomáticas de la menopausia (sofocos, irritabilidad, ansiedad, etc).

**PROXIMO NUMERO.**

**Rinitis alérgica.**

**Nuevos principios activos: revisión 1999**

**Informaciones de interés.**