



BOLETIN DE INFORMACION FARMACOTERAPEUTICA



COMISIONES DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO DE LAS GERENCIAS
DE ATENCIÓN PRIMARIA DE CARTAGENA, LORCA, MURCIA Y 061.

Nº 7 JULIO-SEPTIEMBRE 1999

Sumario:

CLOPIDOGREL

Páginas

1

RETEPLASA

5

CLOPIDOGREL

La agregación plaquetaria es una parte fundamental del proceso de coagulación. El proceso de agregación plaquetaria comienza con la adhesión de las plaquetas a la superficie vascular lesionada o sobre la superficie de un cuerpo extraño. La adhesión plaquetaria provoca la activación de la plaqueta (si bien esta puede ser generada por otros compuestos). La activación incluye dos procesos fundamentales (fig. 1):

- a) La formación y liberación de sustancias vasoactivas y participantes en el proceso de coagulación. Entre ellas, prostaglandinas (tromboxano A2 y prostaciclina), ADP y trombina que amplifican el proceso de agregación.
- b) La aparición y activación de receptores de proteínas en la membrana plaquetaria. Dentro de estos receptores tiene especial interés el receptor GP IIb/IIIa que reconoce y fija las cadenas de fibrinógeno formando la trama plaqueta-fibrinógeno- plaqueta del tapón hemostático.

Desde el punto de vista farmacológico es posible interferir en la agregación plaquetaria por distintos mecanismos:

- a) Actuando sobre los medicamentos de la activación plaquetaria:
 - a.1. Inhibiendo su producción: Ácido Acetilsalicílico, triflusal.
 - a.2. Bloqueando la acción del ADP: dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel.

mol, ticlopidina, clopidogrel.

b) Bloqueando el receptor GP IIb/IIIa: Abciximab, ticlopidina, clopidogrel.

c) Análogos de inhibidores naturales de la agregación: Epoprostenol e iloprost.

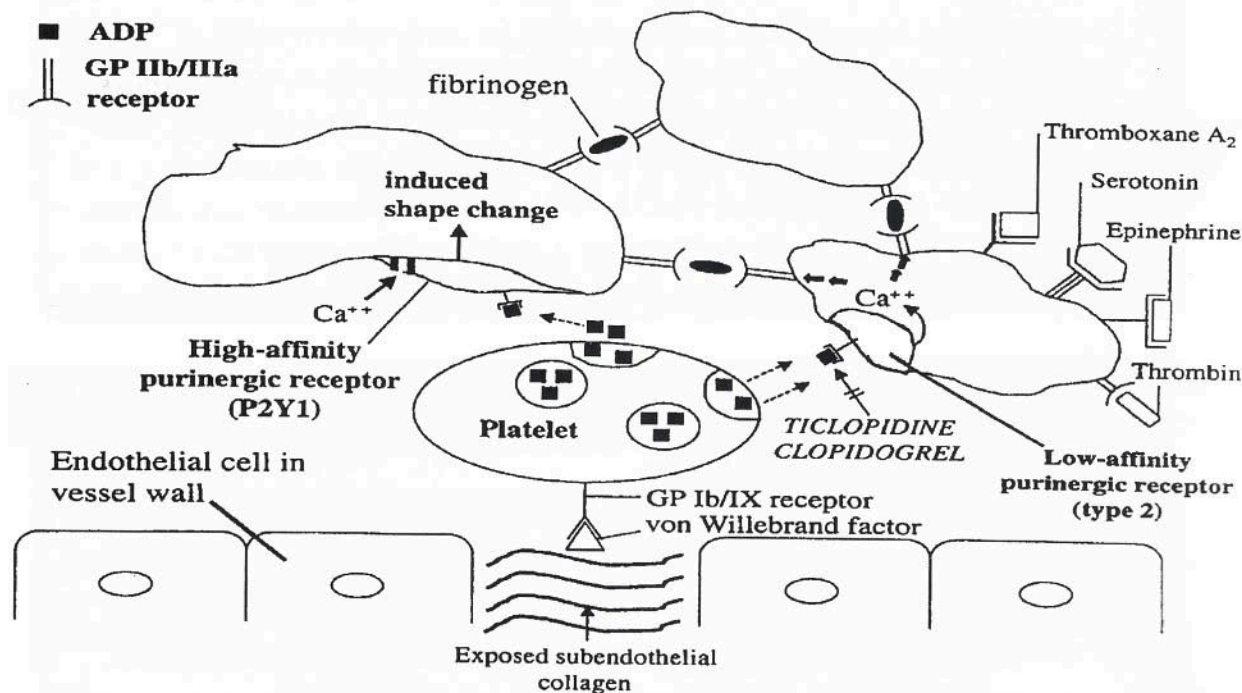
INTRODUCCION

Clopidogrel es un nuevo antiagregante plaquetario análogo estructural de la Ticlopidina. Las indicaciones autorizadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para este fármaco son:

Reducción de eventos ateroscleróticos (infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida. Los periodos entre paréntesis se refieren a los periodos en que está autorizado el inicio de tratamiento y corresponden con las condiciones en que se desarrolló el estudio CAPRIE en el que se basan las condiciones de comercialización de este fármaco.

La aparición de este fármaco en un grupo en que existen otras alternativas ampliamente utilizadas, hace necesaria una evaluación en la que con la evidencia disponible podamos identificar las diferencias existentes en cuanto a eficacia clínica y seguridad, de modo que el clínico disponga de elementos adecuados para evaluar su aplicabilidad en la práctica de un modo lo más objetivo posible.

Figura 1. Mecanismo de acción de clopidogrel y ticlopidina. (10).



MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINETICA

Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del ADP a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo GP IIb/IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Comparte mecanismo de acción con ticlopidina y una gran semejanza estructural.

Se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales de 75 mg/día con una biodisponibilidad de al menos el 50% calculada en base a la excreción urinaria de sus metabolitos.

Clopidogrel no es activo in vitro (1), es un fármaco metabolizado por el citocromo P450-1A (2). Su metabolito principal es un derivado carboxílico inactivo que representa aproximadamente el 85% del compuesto circulante en plasma. El metabolito activo es un derivado tiol que se forma por oxidación e hidrólisis del clopidogrel y en cuyo proceso de formación interviene el citocromo P450 entre otros enzimas. La unión a proteínas plasmáticas de clopidogrel y su principal metabolito es elevada (98 y 94% respectivamente).

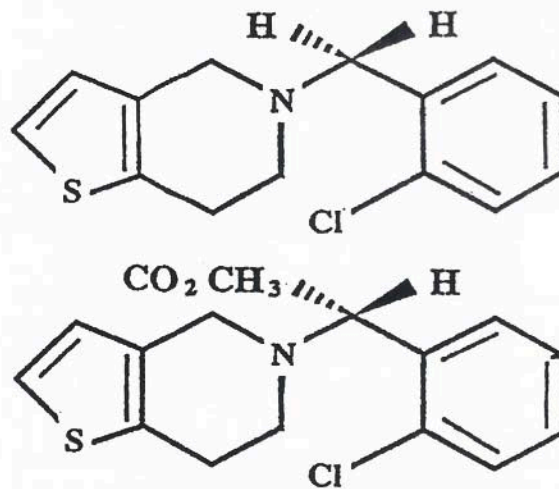
La excreción es de aproximadamente un 50% renal y 46% fecal.

El efecto clínico de inhibición plaquetaria no ocurre inmediatamente tras la administración de Clopidogrel, la inhibición máxima es observada después de 4-7 días de tratamiento (3).

La actividad antiagregante de clopidogrel 75mg/día permanece estable durante una administración prolongada (3 meses) en voluntarios sanos. En el

estado de equilibrio la inhibición de la agregación inducida por ADP es de aproximadamente el 40%. (4)

Figura 2. Estructuras químicas de clopidogrel y ticlopidina. (10).



EFECTOS ADVERSOS

Durante el estudio CAPRIE los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (indigestión, náuseas, vómitos): 15,01% de los pacientes frente a Acido Acetilsalicílico: 17,59% (p<0.05), desordenes sanguíneos 9,3% en ambos tratamientos, rash 6,0% frente a 4,6% (p<0.05), y diarrea 4,5% frente a 3,4% (p<0.05). Los episodios de hemorragia intracraneal fueron 0,35% con clopidogrel y 0,45% con AAS (p=NS), hemorragia gastrointestinal 1,99% frente a 2,66% (P<0.05) y anomalías en la fun-

ción hepática 2,97% frente a 3,15% ($p < 0.05$)(5).

Neutropenia es el efecto adverso más alarmante de ticlopidina, un análogo de clopidogrel, tiene una incidencia del 1% de los pacientes. En el estudio CAPRIE, la aparición de neutropenia se da en proporción similar en clopidogrel y AAS. Neutropenia aparece en un 0,1 % de los pacientes tratados con clopidogrel y 0,17% de los tratados con AAS ($p = NS$). Neutropenia severa ocurre en 0,05% (cinco pacientes) de los tratados con clopidogrel frente a 0,04% (cuatro pacientes) de los tratados con AAS ($p = NS$)(6).

PRECAUCIONES

En pacientes con infarto agudo de miocardio el tratamiento con clopidogrel no debe iniciarse durante los primeros días tras el infarto. Debido a la falta de datos clopidogrel no puede ser recomendado en angina inestable, ACTP (stenting), injerto de derivación aortocoronaria e infarto cerebral isquémico (menos de 7 días)(7).

Debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia debida a traumatismos, cirugía u otras situaciones patológicas (7).

Dado que la experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia renal y con insuficiencia hepática moderada, debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes (7).

CONTRAINDICACIONES

Clopidogrel está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente del producto, insuficiencia hepática severa, hemorragia patológica activa (por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal).

Se desconoce si el fármaco es excretado en leche humana y no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo cual, no se recomienda su uso en embarazo y está contraindicado en la lactancia.

INTERACCIONES

La administración de AAS y clopidogrel no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel si potencia el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. No se ha establecido la seguridad de la administración crónica concomitante de AAS y clopidogrel.

La administración de clopidogrel junto a warfarina no se recomienda debido a que clopidogrel puede interferir en el metabolismo hepático de warfarina aumentando el riesgo de sangrado.

La coadministración de clopidogrel y heparina no tiene efecto en la inhibición de la agregación pla-

quetaria inducida por clopidogrel en un estudio clínico con voluntarios sanos, sin embargo, no se ha establecido la seguridad de esta asociación y su administración conjunta debe realizarse con precaución.

La administración de clopidogrel, rt-PA y heparina se estudió en pacientes con historia de infarto de miocardio reciente. La incidencia de hemorragias clínicamente significativa fue similar a AAS, rt-PA y heparina. No se ha establecido la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel con otros agentes trombolíticos.

Un estudio clínico realizado en voluntarios sanos evidenció que la administración conjunta de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre oculta en heces. Dado el incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs, la administración conjunta de clopidogrel y AINEs debe realizarse con precaución.

No hay interacciones significativas con atenolol, nifedipina, fenobarbital, cimetidina, estrógenos, digoxina o teofilina. Los antiácidos no modifican la absorción de clopidogrel.

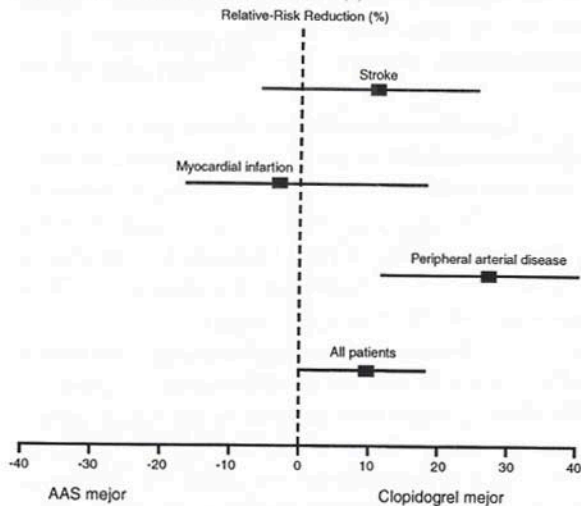
Los alimentos no tienen efecto en la biodisponibilidad de clopidogrel en un estudio con voluntarios.(8)

ENSAYOS CLINICOS

La mayor parte de la experiencia clínica con clopidogrel, así como las indicaciones autorizadas en España para este fármaco están basadas en el estudio CAPRIE (5). Es un ensayo randomizado, ciego, internacional destinado a evaluar la eficacia relativa de clopidogrel (75mg una vez al día) y AAS (325 mg una vez al día) en la reducción del riesgo de un resultado combinado que incluye accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio y muerte vascular. La población estudiada está compuesta por subgrupos de infarto de miocardio (ocurrido desde pocos días hasta un máximo 35 días antes de la randomización), accidentes cerebrovasculares isquémicos (entre una semana y seis meses antes de la randomización) o enfermedad vascular periférica establecida. Los pacientes son tratados durante un periodo de 1 a 3 años.

Un total de 19.185 pacientes, con mas de 6.300 en cada uno de los subgrupos clínicos, son reclutados durante 3 años, con un seguimiento medio de 1,91 años. El análisis de datos se hace por intención de tratar. En el grupo de clopidogrel se producen un total de 939 eventos del resultado combinado durante un total de 17.636 pacientes-año (tasa de episodios/año 5,32%). En el grupo de AAS se producen 1021 eventos durante 17.519 pacientes/año (tasa de episodios/año 5,83%). Por tanto, la reducción relativa de riesgo es de 8,7% (IC 0,3-16,5, $p = 0,043$) a favor de clopidogrel.

Figura 3. Resultados del estudio CAPRIE. (5)



con clopidogrel y no con AAS tiene una implicación económica muy importante que veremos en el estudio económico. El NNT con clopidogrel y no con AAS para prevenir la muerte de origen vascular es de 650 pacientes durante un año (11).

Del mismo modo los resultados por subgrupos indican que clopidogrel es mejor que AAS en la prevención de resultado combinado sólo en el grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica establecida, los otros dos subgrupos no ofrecen resultados significativos, e incluso el subgrupo de pacientes con historia reciente de infarto agudo de miocardio muestra una tendencia hacia el incremento de riesgo con clopidogrel.

EVALUACION ECONOMICA

TABLA I. (9)

	Clopidogrel	Ticlopidina	AAS
Dosis adulto	75mg/24h	250mg/12h	125-360mg/24h
Coste diario	411 pts	242 pts	9-16 pts
Coste anual	150.000 pts	88.300	3.400-5.800 pts

En cuanto al análisis de subgrupos, en el grupo de pacientes con historia accidente cerebrovascular isquémico, el promedio de eventos por año es de 7,15% con clopidogrel frente a 7,71% con AAS, reducción relativa de riesgo de 7,3% (IC-5,7-18,7, p=ns). En el grupo de pacientes con infarto de miocardio el promedio de eventos por año es de 5,03% con clopidogrel frente a 4,84% con AAS, hay un incremento relativo de riesgo de 3,7% asociado con clopidogrel (IC 22,1 a - 12,0, p=ns). En el grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica el promedio de eventos por año es de 3,71% con clopidogrel frente a 4,86% con AAS, con una reducción relativa de riesgo de 23,8% (IC 8,9-36,2, p=0,0028) a favor de clopidogrel.

Realizando una lectura crítica del estudio encontramos que la expresión de los resultados en términos de reducción relativa de riesgo es poco expresiva para los clínicos, sobre todo cuando los riesgos relativos son bajos. Un parámetro más importante desde el punto de vista de la aplicabilidad de un nuevo fármaco es el Número Necesario a Tratar (NNT) que expresa el número de pacientes que hay que tratar durante un periodo de tiempo para evitar un caso. En el estudio CAPRIE la reducción de riesgo absoluto (RRA) es de 0,51% a favor de clopidogrel y el NNT es la inversa de RRA: 196. Es necesario tratar durante un año a 196 pacientes con clopidogrel para evitar un episodio del resultado combinado frente a AAS. Este número de pacientes que deberíamos de tratar

Desde el punto de vista de coste económico en la tabla (I) se reflejan los costes de tratamiento anual para dosis de mantenimiento de adultos; como se observa, el costo del tratamiento con clopidogrel es muy superior a ticlopidina y a AAS.

Teniendo en cuenta los resultados del ensayo CAPRIE y estos costes de tratamiento, el tratamiento con clopidogrel de 196 pacientes costaría 29.400.000 ptas y el tratamiento con AAS de estos 196 pacientes 666.400 - 1.136.800 ptas. Esto significa que evitar un caso del resultado combinado (un accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular) tratando a los pacientes con clopidogrel y no con AAS cuesta 28.263.200 - 28.733.600 ptas.

CONCLUSIONES

Según los resultados del estudio CAPRIE clopidogrel es efectivo como antiagregante plaquetario, es mas efectivo que Acido Acetilsalicílico para el resultado combinado (accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular). No obstante esta mejor efectividad no es significativa en los subgrupos del estudio. Sólo es más efectivo que AAS en el grupo de pacientes con arteriopatía periférica establecida.

Las diferencias de precio junto con una eficacia y una seguridad muy marginalmente superior a AAS hacen que clopidogrel solo pueda considerarse como alternativa al AAS en la prevención de ataques

isquémicos en pacientes de riesgo con intolerancia al AAS.

Clopidogrel posee mejor perfil de seguridad que ticlopidina en lo que se refiere a la aparición de casos de neutropenia grave.

Clopidogrel solo puede utilizarse en las indicaciones autorizadas en España: Reducción de eventos ateroscleróticos (infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida.

PRESENTACIONES Y CONDICIONES DE COMERCIALIZACION

Iscover 28 comp 75mg. PVP 11.507 ptas.

Plavix 28 comp 75mg. PVP 11.507 ptas.

Para su dispensación en recetas oficiales del Sistema Nacional de Salud se requerirá visado previo de la Inspección de Servicios Sanitarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Savi P, Herbert JM, Pflieger F, Delebassee DD, Combalbert J, Defreyn G, Maffrand JP.

Importance of Hepatic Metabolism in the Antiaggregating Activity of the Thienopyridine Clopidogrel. *Biochem Pharmacol* 1992; 44(3): 527-32.

2. Savi P, Combalbert J, Galch C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y. The Antiaggregating Activity of Clopidogrel Is due to a Metabolic Activation by the Hepatic Cytochrome P450-1A. *Thromb Haemostasis* 1994; 72(2): 313-7.

3. Shör K. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med* 1998; 3:247-51.

4. Coudell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54(5): 745-50.

5. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(16): 1329-39.

6. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vasc Med* 1998; 3: 257-60.

7. Ficha técnica Plavix 75mg comprimidos. 1999.

8. McEwen J, Straugh G, Perles P et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antiacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:856.

9. Clopidogrel. *Panorama Actual del Medicamento*. 1999. 221.

10. Sharis PJ et al. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;

129(5): 394-405.

11. Misson J, Clark W, Kendall MJ. Clopidogrel: secondary prevention of vascular ischaemic events. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 31-5.

RETEPLASA

CARACTERISTICAS CLINICAS Y FARMACOCINETICAS

Las enfermedades cardiovasculares son la causa de un porcentaje importante de mortalidad total en varones y mujeres de países desarrollados. Los datos estadísticos más detallados proceden de USA, con una tasa ajustada por edad en 1991 de 186 por 100.000 y la de enfermedad coronaria de 99,1 por 100.000(1). Se estima que 1,5 millones de americanos sufren un infarto de miocardio IAM, y un tercio de ellos mueren como consecuencia del episodio. Unos 25.000 mueren en el transcurso de la primera hora del inicio de los síntomas, y antes de llegar al hospital. La aplicación de terapia trombolítica precoz por las unidades móviles de emergencias se está estableciendo como práctica efectiva en los resultados finales de pacientes que presentan un IAM. Analizamos las características de un trombolítico, reteplasa, de futura incorporación a nuestras unidades de móviles de emergencia 061 en nuestra comunidad.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO TROMBOLITICO EN EL IAM

El principal objetivo es la reducción de la terapia trombolítica en el periodo post infarto para disminuir las secuelas del IAM sobre el miocardio isquémico. Los indicadores de la eficacia del tratamiento trombolítico del IAM incluyen la conservación de la función ventricular, resolución de la elevación del segmento ST y la rápida y total restauración del flujo hacia el miocardio isquémico. Existe evidencia clínica que el inicio precoz del tratamiento trombolítico en los primeros 70 a 90 minutos desde el comienzo de los síntomas del IAM, se asocia con tasas de supervivencia superiores, y con una mejoría de la función ventricular izquierda.

EVOLUCIÓN DE LOS AGENTES TROMBOLITICOS

La estreptoquinasa (SK), es el agente trombolítico prototipo de la primera generación (2), aunque fue investigado hace ya años por Tillet y Garner (3) el potencial de la SK en el tratamiento del IAM, no se constató hasta los trabajos de DeWood et al (4), que demostraron mediante pruebas angiográficas que los

trombos coronarios, más que una consecuencia, son la causa principal de la necrosis miocárdica. El agente trombolítico de segunda generación más importante conocido es la alteplasa (tPA), un análogo del activador hístico del plasminógeno (tPA) nativo, obtenido mediante tecnología recombinante, que es más específico que la fibrina, y con mayor rapidez de acción que los agentes de primera generación (2).

Los agentes de tercera generación representan una alternativa a la molécula nativa del activador tisular del plasminógeno (2). La idea de desarrollar nuevas moléculas, no existentes en la naturaleza, que mejoren las propiedades farmacocinéticas, y que permitan una administración más fácil, en cualquier escenario clínico (extrahospitalario), y que tengan una gran habilidad de repermeabilizar con mayor rapidez las arterias ocluidas relacionadas con el IAM es una constante en el estudio de la terapia trombolítica. La reteplasa es el primer agente trombolítico de tercera generación que se emplea en la práctica clínica en Europa, y está pendiente de aprobación en USA.-

RETEPLASA

Origen

La reteplasa es un nuevo agente trombolítico desarrollado y sintetizado en *Escherichia coli* mediante recombinación (5, 6). El diseño de la molécula de reteplasa le confiere una buena penetración en el coágulo, y una semivida larga, que consecuentemente evita el uso de una infusión continua (6).

Administración

La pauta de administración más conveniente consiste en dos inyecciones en bolo IV separadas 30 minutos (5). Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a los 4 minutos de la administración del primer bolo (7). La administración de la reteplasa se asocia a un rápido inicio de la acción trombolítica, como se ha podido demostrar mediante estudios angiográficos.

Con el tratamiento trombolítico con reteplasa, se consiguen a los 60 y 90 minutos tasas de altas de permeabilidad coronaria, y de flujo miocárdico TIMI 3, en las arteriales coronarias relacionadas con el infarto. Los estudios clínicos controlados han demostrado que el tratamiento con reteplasa es seguro y eficaz en comparación con otros agentes trombolíticos empleados en pacientes con infarto agudo de miocardio.

ESTRUCTURA MOLECULAR

La reteplasa es una molécula, que está constituida por dominios kringle-2 y proteasa (6). La molé-

cula de reteplasa consiste en una sola cadena de 355 aminoácidos, cuya secuencia se muestra al lado de la del tPA para compararlas (gráfico 1). A diferencia del tPA nativo, la alteplasa, que presenta cadenas laterales de carbohidratos, la expresión de la reteplasa en *E. coli* es en forma de proteína no glucosilada. (5,6). La presencia o ausencia de estas características estructurales moleculares queda reflejada en las propiedades fisiológicas diferenciales de la reteplasa y el tPA nativo.



Gráfico 1.

La capacidad de unión a la fibrina *in vitro*, puede medirse mediante la adición de cantidades crecientes de fibrinógeno en un tubo de ensayo que contenga un activador del plasminógeno, hecho que permite la formación de un coágulo (5) La alteplasa se une con alta afinidad a la fibrina a concentraciones relativamente bajas de fibrina. La reteplasa al igual que la alteplasa, es específica para la fibrina; sin embargo, la interacción que presenta la reteplasa con la fibrina es más débil, además la constante de disociación de la alteplasa es específica para la fibrina. Teóricamente esto daría lugar a una liberación de parte de la reteplasa unida que a su vez participaría en la lisis de la fibrina del interior del trombo, lo que permite la penetración en el coágulo.

La alteplasa (activador tisular del plasminógeno recombinante o tPA), ha sido aceptada como regla de oro en el tratamiento trombolítico por el IAM desde la publicación de los resultados en 1993 del estudio GUSTO-I 13. Las diferencias estructurales con la alteplasa se asocian a diferencias evidentes en la farmacocinéticas y farmacodinámicas que se traducen en un beneficio clínico para la reteplasa (5,7).

La alteplasa, tiene una semivida de 3 a 6 minutos, esto obliga a la administración de una infusión continua para mantener niveles plasmáticos terapéuticos (9,10). En la pauta acelerada *front loaded* de la alteplasa, aproximadamente dos tercios de la dosis total se administran en los 30 minutos, y el tercio restante durante 60 minutos. Se han realizado diversos intentos para evitar los inconvenientes de la alteplasa con inyecciones en doble bolo, sin embargo los resultados preliminares obtenidos en el estudio COBALT

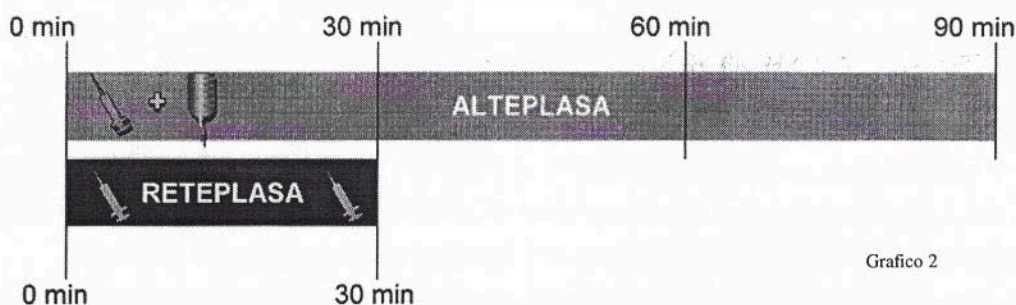


Grafico 2

(Continuous infusions versus bolus alteplase trial), descritos en 1995, en la reunión de la *European Society of Cardiology*, indican que la alteplasa administrada en doble separado por 30 minutos se asocia a una mayor incidencia de incremento de accidente vascular cerebral y de mortalidad. La reteplasa tiene una semivida de 13 a 16 minutos (5,7), y esto es suficiente para permitir la administración de reteplasa en dos bolos intravenosos, a dosis iguales, con la segunda dosis administrada 30 minutos después de la primera. (gráfico 2) La baja afinidad que tiene la reteplasa por la fibrina podría asociarse con una mejor penetración con el coágulo cuando se compara con la alteplasa.

Comparación de la reteplasa y la alteplasa

- La reteplasa y la alteplasa son estructuralmente distintas.
- La reteplasa tiene mayor semivida (13-16 minutos)
- La reteplasa se administra en forma de doble bolo y la alteplasa en forma de una infusión de 90 minutos en la que dos tercios de la dosis se pasan en los 30 primeros minutos.
- La alteplasa, a diferencia de la reteplasa, se une con alta afinidad a la fibrina; la reteplasa lisa y activa el plasminógeno en otras porciones del coágulo.

ESTUDIOS DE FASE CLÍNICA DE LA RETEPLASA EN EL TRATAMIENTO DEL IAM

Los estudios GRECO (*German Recombinat Plasminogen Activador study*) y el GRECO -DB, en doble bolo estaban en fase II de estudio abierto para la determinación de la dosis, sin empleo de agentes como control que ayudaran a establecer el régimen terapéutico óptimo de la reteplasa; posteriormente surgieron los estudios RAPID-1 y RAPID-2 y el estudio INJECT, en estos ensayos clínicos se ha demostrado que la trombolisis con reteplasa es un tratamiento efectivo, y seguro del IAM que restablece rápidamente el flujo sanguíneo en las arterias relacionadas con el infarto.

CONCLUSIONES

La reteplasa administrada en doble bolo a dosis de 10 + 10 U, separadas por un intervalo de 30 minutos, se presenta como un agente trombolítico seguro y

efectivo.

La reteplasa induce unas tasas superiores de permeabilidad coronaria, y de flujo TIMI-3 a los 90 minutos que la alteplasa administrada según la pauta acelerada.

La reteplasa, es como mínimo equivalente a la estreptoquinasa cuando se administra en pacientes con infarto agudo de miocardio en la 6 primeras horas del inicio.

La inyección de reteplasa permite una fácil administración.

REFERENCIAS

- 1.- American Heart Association. *Heart and Stroke Facts. 1996. Statical supplement. Dallas: American Heart Association. 1996.*
- 2.- Agnelli G. *The pharmacological basis of thrombolytic therapy. Angenlli G, Thrombolysis Yearbook. Exerta medica. 1995: 31-61.*
- 3.- Tillet WS, Garner RL. *The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J Exp Med. 1993. 58: 485-502.*
- 4.- DeWood MA, Spores J, Notske R. *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980. 303: 897-902.*
- 5.- Martin U, Bader R, Bohm et al. *BM., 06.022: a novel recombinant plasminogen activator. Cardiovascular Drugs Rev 1993; 11: 299-311.*
- 6.- Khonert U Rudolph R, Verheijen JH et al. *Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded t-PA deletion variant BM. 06.022. Protein Eng 1992; 5: 93-100.*
- 7.- Martin U, von Mollendorff, Akpan W et al. *Pharmacokinetic and homeostatic properties of the recombinant plasminogen activator BM. 06.022 in healthy volunteers. Thromb Haemost 1991; 66: 569-574.*
- 8.- Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus K-L, Glasle Shwarzl, Wojcik J. *Pharmacokinetic and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusion in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1.071-1.075.*
- 9.- Seifried E, Tanswell P, Riken DC, Barrett - Bergshoeff MM, Su CAPF, Kluff C. *Pharmacokinetics of antigen and activity of recombinant tissue-type plasminogen activator after infusion in healthy volunteers. Drugs Rev 1988; 38: 418-422.*

El Boletín Informativo de Medicamentos es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Murcia, cuyo único objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones del Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a:

Unidad de Farmacia: CARTAGENA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - CARTAGENA
Telf. 968 50 68 85 - Ext.: 233
C/. Cabrera, s/n.
30203 CARTAGENA

Unidad de Farmacia: LORCA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - LORCA
Telf. 968 46 89 00
C/. Floridablanca, 1
30800 LORCA

Unidad de Farmacia: MURCIA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - MURCIA
Telf. 968 39 48 06
C/. Escultor Sánchez Lozano, s/n.
30005 MURCIA