

BOLETÍN DE TERAPÉUTICA

Boletín 40: Marzo 2009

Vol. 6- N° 1

SUMARIO

1. Medicamentos enantiómeros: ¿Aportan ventajas?
2. Medicamentos genéricos en las enfermedades cardiovasculares: ¿Son equivalentes a los medicamentos originales?

MEDICAMENTOS ENANTIÓMEROS: ¿APORTAN VENTAJAS?

Un isómero es un compuesto químico con una sola fórmula química pero con diferentes configuraciones espaciales, a cada una de las cuales se les llama esteroisómero. Cuando estos esteroisómeros son imágenes especulares no superponibles entonces se les llama enantiómeros [1,2].

Los fármacos habitualmente actúan a través de la unión a un receptor que reconoce su configuración espacial. Si un receptor está representado como un guante izquierdo, la mano izquierda encajará en él, pero no la mano derecha [1,2].

Los enantiómeros pueden clasificarse según:

- La dirección de rotación por la cual desvían la luz polarizada: dextrógiros (+) y levógiros (-). Lo que no debe confundirse con las letras L y D, que son otro método para identificar enantiómeros en función de su configuración absoluta y que se restringe a aminoácidos y carbohidratos.
- La orientación espacial de los radicales químicos respecto a uno o más centros quirales: isómeros S (derivan de la raíz latina sinister, izquierdo) y R (rectus). Los nuevos enantiómeros se diferencian según este método [2].

La mayor parte de los fármacos se han comercializado en forma de mezclas racémicas que contienen enantiómeros (isómeros ópticos), es decir, las formas levógira y dextrógira, o R y S del compuesto en igual proporción.

Los enantiómeros pueden tener una actividad farmacológica diferente [1,2,3]:

- Por ejemplo, un enantiómero es eficaz mientras que el otro produce principalmente efectos adversos.
- Los dos enantiómeros tienen efectos farmacológicos diferentes o incluso antagonicos, a través de la unión

a diferentes receptores, o poseen propiedades farmacocinéticas diferentes.

- La eficacia y los efectos adversos residen sólo en uno de los dos enantiómeros, mientras que el otro tiene una actividad bioquímica despreciable

En función de estos principios parece razonable asumir que la comercialización de enantiómeros se debería hacer cuando ofrezca una clara ventaja terapéutica, pero, ¿es así realmente?

I. RAZONES PARA UTILIZAR ENANTIÓMEROS

En los dos primeros casos señalados en el apartado anterior, las ventajas teóricas de un enantiómero sobre la mezcla racémica podrían ser [1-3]:

- La mejoría del índice terapéutico, por aumentar la eficacia y/o reducir la toxicidad, lo que permitiría reducir la dosis y/o mejorar el perfil de seguridad.
- La mejoría en el inicio del efecto terapéutico y/o en su duración, o la reducción de la variabilidad interindividual en la respuesta, en función de las características farmacocinéticas del producto.
- La disminución de las interacciones con otros fármacos, por la influencia de la estereoselectividad sobre las propiedades farmacocinéticas.

En el tercer caso del apartado previo, la ventaja teórica del uso del enantiómero activo contribuiría a la reducción a la mitad de la cantidad de producto (reducción de la dosis) necesaria para conseguir la misma eficacia y la misma toxicidad [1-3].

En la Tabla 1, se muestran algunos ejemplos de medicamentos enantiómeros.

Tabla 1. Algunos ejemplos de medicamentos esteroisómeros. Modificada de [2]

Fármaco	Indicación	Ventaja respecto al racémico	Comercialización	Comentario
Dexfenfluramina	Supresor del apetito	Mayor potencia y seguridad	Retirado en 1997	Induce hipertensión pulmonar primaria
Dilevalol	HTA	Menor hipotensión postural	Retirado en 1990	Induce hepatitis e ictericia
Dexibuprofeno	Dolor e inflamación osteoarticular, musculoesquelética, dental y menstrual	Inicio de acción más rápido	Autorizado	Eficacia y seguridad similar al racémico a dosis equivalentes. Mayor coste
Dexketoprofeno	Dolor e inflamación	Inicio de acción más rápido	Autorizado	No hay evidencias suficientes que demuestren ventajas teóricas. A dosis equivalentes, el inicio del alivio del dolor es similar.
S-Doxazosina	Hiperplasia benigna prostática	Menor hipotensión ortostática	Investigación parada en 2001, en ensayos fase II	
Escitalopram	Depresión Ansiedad Angustia-Agorafobia	Mayor potencia. Inicio de la acción más rápido.	Autorizado	A dosis equivalentes, los ensayos clínicos muestran eficacia similar y seguridad comparable. No se ha confirmado adecuadamente la mayor rapidez de acción.
Esomeprazol	Esofagitis por reflujo Infección por H. pylori Úlcera péptica	Mayor biodisponibilidad. Metabolismo menos variable.	Autorizado	A dosis equivalentes eficacia y seguridad similar al racémico pero a mayor coste. Quizá menor variabilidad interindividual en su eficacia, pero se muestra en pocos estudios.
Eszopiclona	Insomnio	Mayor mantenimiento del sueño	Autorizado en EEUU y en pre-registro en UE	Eficacia similar al zolpidem
R-Fluoxetina	Depresión	Menor acumulación, menor toxicidad	Investigación interrumpida en ensayos fase I	Aumenta el intervalo QT
Levofloxacin (S-ofloxacin)	Sinusitis Bronquitis crónica Neumonía Infecciones cutáneas, urinarias		Autorizado	A dosis equivalentes la eficacia es similar. La incidencia global de RRAA similar, pero los casos de Torsade de pointes sólo aparecen con levofloxacin.
Levocetirizina	Alergia Rinitis estacional y perenne Urticaria crónica idiopática	Mayor potencia y seguridad	Autorizado	Eficacia y seguridad semejantes

II. EJEMPLOS DE ENANTIOMEROS QUE OFRECEN VENTAJAS

El uso de levodopa, L-tiroxina o dextropropoxifeno es tan común que se puede olvidar que se trata de enantiómeros. Habitualmente es la forma levo de los aminoácidos la que es activa en el organismo. Así, sólo la levodopa es convertida en dopamina por la L-dopa decarboxilasa. La dextro-dopa es la responsable de la mayoría de los efectos secundarios. El uso de levodopa en vez de la forma racémica, consigue minimizar los efectos adversos manteniendo los efectos beneficiosos [1].

En la terapia hormonal sustitutiva del hipotiroidismo, la D-tiroxina es poco eficaz y cardiotóxica, por lo que es preferible utilizar la L-tiroxina que posee la mayoría de la actividad biológica [1,4].

El dextropropoxifeno tiene efecto analgésico mientras que el levopropoxifeno tiene principalmente una actividad antitussígena [1].

En estos tres casos no tiene sentido que se comercializara la forma racémica.

III. EJEMPLOS DE ENANTIOMEROS QUE NO OFRECEN VENTAJAS APARENTES

El inhibidor de la bomba de protones omeprazol

Es una mezcla racémica que se comercializó a finales de los años 80. Su enantiómero S, el esomeprazol, no se comercializó hasta el 2000. La principal ventaja del esomeprazol parece radicar en su metabolismo. El enantiómero R se metaboliza principalmente por el CYP2C19, y existe una diferencia de 7,5 veces en la exposición sistémica al R-omeprazol entre los pacientes que son metabolizadores lentos respecto a los rápidos. Con el S-omeprazol esta diferencia se ve reducida en unas tres veces, produciendo una menor variabilidad interindividual en la eficacia.

Esta diferencia puede suponer una ventaja especialmente en la población asiática, en la que la incidencia de metabolizadores lentos es del 20%. Sin embargo, puede ser menor en la población caucásica en la que sólo el 3% son metabolizadores lentos [4].

De hecho, hay muy pocos datos que apoyen la ventaja teórica del esomeprazol sobre el omeprazol. Por ejemplo, los ensayos que compararon el esomeprazol con el omeprazol para el tratamiento de la esofagitis, encontraron que el cociente beneficio/riesgo del esomeprazol era prácticamente idéntico al del omeprazol [5,6].

En la actualidad, las guías de medicina basada en la evidencia sobre el tratamiento de la dispepsia y de la enfermedad de reflujo gastroesofágico indican que la elección del inhibidor de la bomba de protones debe basarse en que estén aprobados para la indicación y en el precio [6].

El enantiómero S del citalopram, el escitalopram, se comercializó 10 años después que la mezcla racémica. La evaluación inicial mostró que en el tratamiento de la depresión y de los desórdenes de pánico, 10 mg de escitalopram se correspondían con 20 mg de citalopram en términos tanto de eficacia como de efectos adversos. No se ha logrado confirmar que el enantiómero tuviera una mayor rapidez de acción [1,7].

La levobupivacaína es un ejemplo de un enantiómero que podría ofrecer ventajas sobre la forma racémica, ya que los estudios en animales indicaron que la levobupivacaína tenía una menor cardiotoxicidad que la bupivacaína, pero esta potencial ventaja no se ratificó en los ensayos clínicos [1].

La evaluación de nuevos fármacos comercializados debe realizarse con cautela para clarificar los beneficios que aportan al cuidado de los pacientes. Esta regla también se aplica a los enantiómeros; sus ventajas deben ser confirmadas en ensayos clínicos lo que puede ser una labor complicada, especialmente cuando leyendo los informes de algunos ensayos clínicos es difícil saber si se utilizó la forma racémica del fármaco o un enantiómero [8].

Los estudios que analizan las consecuencias derivadas de la comercialización de algunos enantiómeros tras el uso de formulaciones racémicas deberían valorar no sólo si aportan un beneficio, sino también el daño potencial que se puede derivar de los errores de dosificación cuando ambas formulaciones coexisten en el mercado.

IV. OTROS MOTIVOS

Los casos en los que se ha demostrado que la sustitución de la forma racémica por un sólo enantiómero ha conseguido beneficios, son escasos. Por el contrario, es frecuente que se comercialicen enantiómeros sin que se haya demostrado que aportan un claro beneficio sobre la mezcla racémica original.

No es raro que los enantiómeros se comercialicen en torno a una década después de la comercialización de la forma racémica y generalmente en campos en los que la prescripción es considerablemente alta. En

muchos casos, se utiliza como una maniobra comercial para mantener con el enantiómero la patente que se ha perdido con el medicamento original, reduciendo el impacto comercial de la pérdida de la patente [1-2].

V. CONCLUSIONES

El objetivo del desarrollo y comercialización de un enantiómero debe ser mejorar la eficacia y seguridad respecto a las formas racémicas.

Por ello, los enantiómeros deben demostrar que tienen una relación beneficio/riesgo mejorada y que ofrecen ventajas clínicas reales sobre los racémicos.

De otra forma será sólo un nuevo fármaco cuyo objetivo es prolongar los beneficios de las patentes y que pueden resultar más caros e incluso inducir a errores de dosificación.

Bibliografía

1. Marketing isomers: an optical illusion. *Prescrire International*. 18: 36-37.
2. Medicamentos esteroisómeros: el cuento del cambio quiral. *Bol Ter Andal* 2008; 24(5).
3. Do single stereoisomer drugs provide value? *Ther Letter* 2002; 45:1-2.
4. Somogyi A, Bochner F, Foster D. Inside the isomers: the tale of chiral switches. *Aust Prescr* 2004; 27(2):47-9.
5. PRODIGY. Dyspepsia—diagnosed gastro-oesophageal reflux disease 2004. <http://www.prodygy.nhs.uk>;
6. <http://www.sign.ac.uk/pdf/2007dyspepsia.pdf>
7. *Prescrire Rédaction* “escitalopram-Seroplex. Un isomère du citalopram, sans aucun avantage thérapeutique”. *Rev Prescrire* 2004; 24 (250):325-8.
8. EMEA. Investigation on chiral active substances. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/&qwp/3cc29aen.pdf>

MEDICAMENTOS GENERICOS UTILIZADOS EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: ¿SON EQUIVALENTES A LOS MEDICAMENTOS ORIGINALES?

El uso de medicamentos genéricos que son bioequivalentes a los medicamentos originales pueden ayudar a contener el gasto en la prescripción. Sin embargo las dudas entre los pacientes y los médicos sobre su equivalencia terapéutica con los medicamentos originales no son nuevas y la polémica reaparece periódicamente.

Un estudio recientemente publicado realizado en pacientes de más de 50 años, exploró las preferencias y actitudes de estos pacientes frente a una estrategia de sustitución en la prescripción por genéricos [1].

Se incluyeron en el estudio 440 pacientes de los que el 80% dijo conocer la diferencia entre genérico y medicamento original, aunque sólo el 57% conocía la diferencia realmente. El estudio reflejó que los pacientes

que habían recibido información por su médico respecto al cambio, lo aceptaron mejor. Los pacientes de mayor edad (>75 años) refirieron mayor incidencia de efectos adversos tras el cambio (20% vs. 9%, $P = 0,027$). Dos tercios de los pacientes (72%) estuvieron satisfechos con el cambio a genérico y el 57% solicitó más información.

Los autores del trabajo concluyeron que la educación y la información al paciente probablemente sean la mejor forma de incrementar el uso de genéricos en el futuro.

Por otra parte, algunos trabajos muestran que las dudas entre los médicos sobre la equivalencia de los genéricos pueden llegar al 46%, y que es común que éstos reclamen la búsqueda exhaustiva de razones que justifiquen la diferencia entre la probada bioequivalencia y los problemas clínicos que se encuentran en algunos pacientes tras el cambio a genéricos [2].

En diciembre de 2008, se publicó en JAMA una revisión sistemática y meta-análisis cuyo objetivo era revisar la evidencia clínica disponible que comparaba los genéricos con los medicamentos originales que se utilizan en las enfermedades cardiovasculares, así como ver cómo se ajustaba esa información a las editoriales publicadas (a favor y en contra de los genéricos) [3].

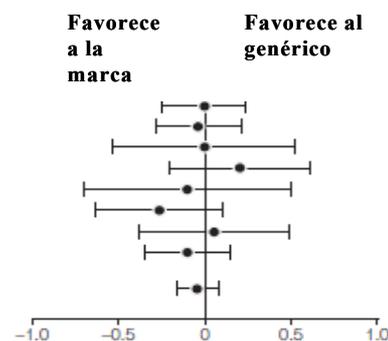
Se identificaron 47 estudios publicados entre enero de 1984 y agosto de 2008, que comparaban genéricos con medicamentos originales incluidos en 9 grupos terapéuticos cardiovasculares. El 81% de los estudios eran ensayos clínicos aleatorizados.

Se encontró equivalencia clínica en 7 de los 7 ensayos clínicos (100%) en el grupo de beta-bloqueantes, en 10 de 11 (91%) en el grupo de diuréticos, en 5 de 7 (71%) en el grupo de calcioantagonistas, en 3 de 3 (100%) en el de antiagregantes, en 2 de 2 (100%) en el de estatinas, en 1 de 1 (100%) en el de IECAs y en 1 de 1 (100%) en el de alfa-bloqueantes.

En los fármacos con índice terapéutico estrecho (cercanía entre la consecución de eficacia y aparición de toxicidad), se encontró equivalencia clínica en 1 de 1 (100%) ensayo clínico aleatorizado con antiarrítmicos de clase I y en 5 de 5 (100%) con warfarina.

El tamaño del efecto global ($n = 837$) fue de $-0,03$ (IC95% de $-0,15$ a $0,08$), indicando que no existía una superioridad de los medicamentos originales frente a los genéricos [3] (Fig. 1).

Cuando se revisaron las 43 editoriales publicadas en ese periodo, se encontró que 23 (53%) reflejaban una opinión en contra de la sustitución de los medicamentos originales por los genéricos [3].



GRUPO	Estudios	Sujetos	Tamaño del efecto (IC95%)
Beta-bloqueantes	6	135	0,00 (-0,24 a 0,25)
Diuréticos	10	135	-0,03 (-0,28 a 0,22)
Calcioantagonistas	4	242	0,00 (-0,53 a 0,53)
Antiagregantes	2	50	0,21 (-0,19 a 0,61)
IECAs	1	23	-0,09 (-0,68 a 0,50)
Estatinas	2	71	-0,25 (-0,62 a 0,12)
Alfa-bloqueantes	1	43	0,06 (-0,37 a 0,50)
Warfarina	4	138	-0,09 (-0,33 a 0,15)
Global	30	837	-0,03 (-0,15 a 0,08)

Figura 1. Resultados del meta-análisis por subclase de fármacos y en el agregado. Modificado de [3]

La conclusión de los autores es que la evidencia no apoya el concepto de que los medicamentos originales son superiores a los genéricos, lo que choca con un alto porcentaje de editoriales que están en contra de la sustitución [3].

Bibliografía

1. Ringuier R, Rouquette A, Dagorne C, et al. Fifty years old and more patients' attitudes towards and experiences of generic substitution of prescription medicines. *Therapie* 2008; 63(1):11-7.)
2. Simmenroth-Nayda A, Hummers-Pradier E, Ledig T, et al. Prescription of generic drugs in general practice. Results of a survey of general practitioners. *Med Klin* 2006;101(9):705-10.
3. Kesselheim AS, Missono AS, Lee JL, et al. Clinical Equivalence of Generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (21): 2514-26.

Consultas terapéuticas: Servicio de Farmacología Clínica (Urgentes en el teléfono 942 – 20 33 73 ó 73 373. No urgentes a través del sistema de pases de interconsultas electrónicas)

Coordinadora del Boletín: Dra. Blanca Sánchez (Tel: 73 373, e-mail: bsanchez@humv.es)

Comité de Redacción del Boletín: Dr: Javier Adín, Dr. Juan A. Armijo, Dra. M^a Angeles de Cos, Dra. Africa Mediavilla y Dra. Blanca Sánchez del Servicio de Farmacología Clínica.