



BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO SEMANTAL

DIRECCIÓN NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Dirección Postal: Inst. "Pedro Kourí". Apartado Postal 601 Marianao 13. La Habana, Cuba
e-mail: ciipk@ipk.sld.cu

[ISSN- 2490626](#)

ACOGIDA A LA TARIFA DE IMPRESOS PERIÓDICOS INSCRIPTOS EN LA ADMI DE CORREOS No. 831 151 22 1

Índice

Bioequivalencia: un ensayo clínico fase I de comparación entre fármacos y su importancia para Cuba.....	49
Tablas:.....	55

BIOEQUIVALENCIA: UN ENSAYO CLÍNICO FASE I DE COMPARACIÓN ENTRE FÁRMACOS Y SU IMPORTANCIA PARA CUBA.

Autores: Lizette Gil del Valle¹, Carlos Luis Rabeiro Martínez¹, Rosario Gravier Hernández¹, Danays García Blanco¹.

¹Dpto. Investigaciones Farmacológicas, CIDR, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

Introducción

Los estudios de bioequivalencia aportan la evidencia para decidir la intercambiabilidad de fármacos, si se demuestra tanto en el medicamento genérico como en el original (líder internacional o producto innovador), que los principios activos (PA), tienen similar perfil farmacocinético (PK). Al considerarlos intercambiables, la evidencia de eficacia clínica y seguridad del original se aplica al genérico. Por esta razón, no se requiere repetir ensayos preclínicos, ni clínicos. Sin

embargo, es un requisito imprescindible realizar los estudios de bioequivalencia^{1,2}.

La sociedad cubana necesita medicamentos eficaces y seguros que deben ser investigados con rigurosidad.

La inversión y el riesgo que requieren los ensayos clínicos para el registro sanitario ha llevado a otorgarles a las empresas productoras de medicamentos a nivel mundial un periodo de comercialización protegido (patente de invención).

Pasado ese periodo y comprobadas las virtudes terapéuticas del producto en cuanto a efectividad y seguridad, se generan nuevos intereses de parte de las empresas farmacéuticas para comercializar medicamentos copia o genéricos o similares al original para reducir los costos de tratamientos con el mismo PA³. Estos intereses se han afianzado en Cuba, de manera histórica, para satisfacer el interés social de abaratamiento de costos y mayor accesibilidad y asequibilidad. Estableciéndose desde las agencias internacionales y la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) subrogar la investigación clínica por un estudio de Bioequivalencia, siempre que sea posible^{4,5}. Según la OMS se habla de "Bioequivalencia" cuando dos especialidades medicinales siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas, tienen biodisponibilidades que son semejantes después de la administración en la misma dosis molar, en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. Un medicamento es "Equivalente terapéutico" si contiene la misma sustancia o principio activo y desde el punto de vista clínico, muestra la misma eficacia y seguridad del original cuya eficacia y seguridad ha sido establecida y se toma como referencia^{2,4}.

En el mercado, además de "medicamentos originales" (aquellos pertenecientes al laboratorio fabricante, con patente vigente), se dispone de "equivalentes farmacéuticos" (formulaciones farmacéuticas que contienen la misma sustancia activa, en igual cantidad, la misma formulación y formas de dosificación y que cumplen los mismos o similares estándares farmacopeicos que el original) y de "alternativas farmacéuticas" (productos medicinales que contienen el mismo PA pero en diferente preparación química (sal, éster, etc), forma de dosificación, potencia, etc)⁴.

Estos medicamentos genéricos se comercializan bajo la denominación del PA, que es bioequivalente al fármaco original, con igual composición, forma farmacéutica y biodisponibilidad que ésta⁴.

Considerando los elementos analizados nos proponemos como objetivo realizar una revisión bibliográfica y a través de ella una actualización del marco teórico y metodológico de los ensayos de bioequivalencia y su importancia para Cuba.

DESARROLLO

Fue a principios de los años noventa cuando se establecieron a nivel mundial los parámetros que actualmente regulan los estudios de bioequivalencia que profundizan en la comparación de los perfiles de biodisponibilidad de dos fármacos con similar composición^{1,3}.

La "Biodisponibilidad" se define como la velocidad y la magnitud de absorción de un fármaco desde una forma de dosificación hasta su sitio de acción (biofase) en el organismo. La OMS emite como definición en el 1996 que resulta la cantidad y velocidad con las que el PA contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria⁶.

Dos medicamentos de acción sistémica presentan igual biodisponibilidad cuando al ser administrados a un mismo individuo logran la absorción del fármaco en igual extensión y velocidad en el sitio de acción o en un fluido biológico (desde el cual tiene acceso a su sitio de acción)^{1,2}. Este término puede evaluarse de forma "absoluta" o "relativa" considerando el desempeño entre dos formas farmacéuticas y/o vías de administración diferentes. Un caso de biodisponibilidad relativa son los estudios de Bioequivalencia en los cuales se comparan equivalentes farmacéuticos administrados por la misma vía³.

Estos estudios son ensayos clínicos de fase I, cuyo objetivo es la demostración de la similitud en la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo PA a partir de la comparación de sus características PK. En la mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado, con asignación aleatoria de dos secuencias de tratamiento, dos periodos y con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los periodos (diseño cruzado 2×2)^{2,4,7}.

Los pacientes en el ensayo, reciben las dos formulaciones que se estudian en diferente orden. Lo que se asigna aleatoriamente no es el fármaco, sino, el orden en el que lo recibirán, es decir, la secuencia de tratamiento⁷. Cada día del estudio se denomina período, en él se administra una única dosis de cada una de las formulaciones, generalmente en ayunas.

Entre cada administración de fármaco existe un período de lavado de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el medicamento y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis^{1,6}. Habitualmente es suficiente esperar un mínimo de seis vidas medias para asegurar la completa eliminación y evitar efectos residuales de las formulaciones^{2,5}.

Los criterios que se aplican en la selección de los participantes en este tipo de estudios tienen por objetivo, reducir la variabilidad aportada por las características de la población de estudio. Por este motivo, generalmente, se eligen voluntarios sanos, que pueden ser de cualquier sexo, de peso normal o de índice de masa corporal dentro de límites normales, de edades comprendidas entre 18 y 55 años, no fumadores ni bebedores^{2,5}.

Es deseable que los voluntarios se les realicen pruebas genéticas específicas para evaluar

ciertas vías metabólicas cuyas enzimas presentan polimorfismos genéticos como el grupo de las Citocromo P450, para así poder excluir los voluntarios con cocientes metabólicos extremos u “outliers” (metabolizadores rápido o lentos) del grupo a efectos de homogeneizar al máximo la población y evitar sesgar los resultados. Esto es particularmente necesario para aquellos fármacos con alta variabilidad en su aclaramiento sistémico^{5,6}.

El número de voluntarios que deben participar se calcula fundamentalmente a partir de la variabilidad interindividual descrita para los principales parámetros de evaluación de la biodisponibilidad (Área Bajo la Curva o ABC y Concentración Máxima o $C_{máx}$) que se puede obtener de datos disponibles en la literatura científica^{2,8}. Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros PK es necesario un mayor número de participantes³.

Todas las condiciones ambientales que rodean la realización del estudio y a sus participantes se estandarizan al máximo posible para reducir fuentes de variabilidad no controlada. Así la ingesta de líquidos y la dieta son iguales todos los días del estudio, el ejercicio físico se reduce a los mínimos imprescindibles, se prohíbe la ingesta de alimentos o bebidas (como jugo de naranja) que pueden modificar el comportamiento PK^{1,4}. La administración de los fármacos en estudio se realiza de forma estandarizada e idéntica a todos los participantes. Es muy importante conocer la PK de un fármaco para decidir cuándo se van a tomar las muestras de sangre a los sujetos participantes. Siempre se tomará una muestra antes de administrar los preparados. Con aquellos PA, con una rápida absorción y eliminación, será preciso concentrar la toma de muestras en las primeras horas de administración, pero deberá hacerse de forma continuada y prolongada, pasadas las primeras horas^{2,3}.

Se debe evaluar la similitud PK de ambos productos farmacéuticos. Es decir, el aceptable apartamiento de concentraciones sanguíneas o de exposiciones sistémicas al fármaco tras la administración del medicamento de prueba o genérico (P) y el medicamento de Referencia o líder internacional (R), o en caso de no estar disponible, el medicamento determinado por la autoridad competente en base a la mayor experiencia en el mercado.

Los parámetros PK universalmente utilizados en los estudios de bioequivalencia se dividen en primarios (ABC y $C_{máx}$) y secundarios (Tiempo Máximo o $T_{máx}$ y constante de eliminación o K_e). El ABC nos informa sobre la cantidad de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación sistémica para que pueda ejercer su acción. La $C_{máx}$ y $T_{máx}$ se obtienen directamente de las concentraciones plasmáticas y reflejan la velocidad con la que el fármaco puede ser utilizado por el organismo^{2,3}. La condición para que el similar sea considerado bioequivalente al original es que se demuestre, con una confianza del 90%, que el cociente P/R de medias de ABC y la $C_{máx}$ se ubique entre 0.8 y 1.25⁵⁻⁷. El medicamento P debe además registrar similar $T_{máx}$ que el R.

El análisis estadístico es un poco diferente de otros estudios, ya que en este caso la hipótesis nula es que las dos formulaciones son diferentes (o sea, bioinequivalentes), de tal forma que se asume un error alfa de 0,05^{7,8}. Para que dos formulaciones se consideren intercambiables, la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas, debe ser inferior a 20%. Para que dos formulaciones sean bioequivalentes se necesita un intervalo de confianza del 90% para el cociente de las medias de ABC y $C_{máx}$ (con transformación logarítmica) para P y R comprendido entre 80% y 125%. El ANOVA es la prueba estadística a aplicar e informa si existe diferencia estadísticamente

significativa entre los factores mencionados, pero no la magnitud ni el sentido de las diferencias. Con un poder estadístico de un 80% tendremos una probabilidad de un 20% de no ser capaces de demostrar la bioequivalencia de dos formulaciones que realmente sí lo son. Éste 20% no significa que exista esa variabilidad en la eficacia del medicamento, ni tampoco en el contenido real de PA, sino que hay un 20% de variabilidad en la absorción del fármaco: de cualquier fármaco. La biodisponibilidad de cualquier PA varía entre los diferentes individuos e incluso a veces entre los diferentes lotes de un mismo medicamento aunque original^{2,5,6}.

Las diferencias que se encuentran entre las dos formulaciones se pueden deber a distintos factores:- orden en el que se administran las formulaciones (efecto secuencia), - día en que se realiza la administración de cada una de ellas o el periodo de administración (efecto periodo), - fármaco administrado en el primer periodo sobre el fármaco administrado en el segundo periodo (efecto de arrastre o "carry-over"), - formulación de la que se trate (efecto tratamiento), - diferente comportamiento del fármaco en los individuos a los que se administra (variabilidad interindividual) y -factores aleatorios o variabilidad residual.

Es fundamental antes de realizar el análisis de la bioequivalencia comprobar que no existe efecto periodo, secuencia, de arrastre ni de tratamiento^{1,4,5}.

Un objetivo secundario de estos estudios es evaluar y comparar la seguridad de ambos preparados.

Por ello se registran y describen temporalmente todos los eventos adversos comunicados espontáneamente por los voluntarios y es recomendable que al inicio de cada visita médica y coincidiendo con la administración del fármaco y en cada una de las extracciones de sangre se pregunte sobre la posible aparición de estos^{2,4,5}

En el análisis de la causalidad de los eventos adversos se establece la imputabilidad en base a criterios predeterminados y se valora también la intensidad del evento adverso².

Con el fin de proteger a los voluntarios expuestos a un ensayo clínico, se deben seguir las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y sus revisiones)^{9,10}. El protocolo del estudio debe ser aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética correspondiente al centro donde se realizará^{5,6,9}.

Algunos medicamentos, según determinadas características de solubilidad y permeabilidad, pueden solicitar "Bioexención" que es la autorización de comercialización que se le concede a un medicamento mediante la demostración "in vitro" de su equivalencia biofarmacéutica con la referencia establecida^{4,5}.

En agosto de 2000 y luego fue revisado en 2002 la Agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA)¹¹ publicó el documento "Excepción de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata". Esta se basa en la clasificación Biofarmacéutica de los principios activos en cuatro categorías de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad: Clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad), Clase 2 (baja solubilidad y alta permeabilidad), Clase 3 (alta solubilidad y baja permeabilidad) y Clase 4 (baja solubilidad y baja permeabilidad). En este documento se establece que la demostración de bioequivalencia puede no ser necesaria

para medicamento conteniendo principios activos comprendidos en la Clase 1^{2,5}. En determinados casos, para los medicamentos bioeximibles, se acepta que la equivalencia biofarmacéutica sea dirigida a través de estudios "in vitro" (como los test de disolución) que comparen el medicamento P y R. El concepto de bioexención se aplica exclusivamente a medicamentos de administración oral suponiendo que si la disolución es el paso previo y determinante de la absorción, las diferencias que allí se constaten entre los medicamento tendrán directa consecuencia sobre la bioequivalencia.

Esta estrategia puede reducir los costos económicos y éticos de la puesta en el mercado de los medicamentos genéricos⁵.

En Cuba cerca del 68% de los medicamentos del cuadro básico se relacionan con PA adquiridos con patentes vencidas que se formulan en el país. Por lo que el análisis de los requerimientos de estudios de biodisponibilidad comparada *in vitro* o *in vivo* no solo es esencial para el registro sino también para la garantía de uso adecuado y efectivo en nuestra población.

Contaríamos con la evidencia que ambos medicamentos tienen suficiente similitud o que sus diferencias son tan discretas que desde el punto de vista práctico o clínico resulta difícil su diferenciación y los consideramos equivalentes terapéuticos. Teniendo en cuenta los aspectos previos es importante destacar que garantizar la calidad de los medicamentos implica un sistema integral, continuo y sostenible de inspección, vigilancia y control.

BIBLIOGRAFIA

1. Fagiolino P, Eiraldi R, Vázquez M. Intercambiabilidad de medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia terapéutica. Acta Farm. Bonaerense 2005, 24(2): 179 – 89.
2. Laosa O, Guerra P, López-Durán JI, Mosquetera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2009; 26(4): 553 - 62.
3. Abaroa Silva SI. Medicamentos genéricos y de patente. ¿Cuánto cuestan? Brújula de compra. 2015 (303): 267-8.
4. WHO. Revision/update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 992).
5. Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e invitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación, Documento en revisión. República Dominicana, Marzo 2005. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/thse/v/bedocumentocientificoborradorespanol.pdf>
6. European Medicines Agency. Compilation of individual product specific guidance on demonstration of bioequivalence. London: European Medicines Agency; 2014 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guidance/2014/12/WC500179395.pdf, accessed 20 February 2015).
7. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud Pública de México 2004, 46 (6): 559-84.
8. DeMets DL. Statistical issues in interpreting clinical trials. J Intern Med 2004;255:529-37.
9. World Medical Association. (1996, 2000). Declaration of Helsinki. Edinburgh, Scotland. Disponible en: http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html.
10. Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993; 2002. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland. 2002 revision. Disponible en: <http://www.cioms.ch>.
11. Food and Drug Administration, Center For Drug Evaluation and Research (FDA-CDER). Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Rockville, MD: CDERFDA; 2002. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>

Enfermedades de Declaración Obligatoria: Sífilis.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 17/02/18.

PROVINCIAS	CASOS DE LA SEMANA		CASOS ACUMULADOS		TASAS ACUMULADAS	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017 *
PINAR DEL RIO	7	9	30	27	53.49	48.18
ARTEMISA	2	4	23	37	48.81	78.03
MAYABEQUE	2	3	6	21	24.32	84.89
LA HABANA	27	32	163	165	60.62	61.30
MATANZAS	8	1	26	23	26.34	23.17
VILLA CLARA	4	2	40	28	33.80	23.73
CIENFUEGOS	3	3	16	18	38.59	43.25
S. SPIRITUS	2	8	31	31	47.95	47.91
CIEGO DE AVILA	5	8	19	26	54.40	74.12
CAMAGÜEY	9	7	29	33	38.42	43.86
LAS TUNAS	6	2	37	47	60.59	76.84
HOLGUIN	2	3	21	31	23.73	35.06
GRANMA	5	3	47	24	39.52	20.18
SANTIAGO DE CUBA	14	12	76	66	50.55	43.93
GUANTANAMO	4	2	26	26	58.63	58.70
ISLA DE LA JUVENTUD	2	2	7	10	50.92	72.86
CUBA	102	101	597	613	45.27	46.45

FUENTE: EDO, PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES

* TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Algunos tipos de brotes notificados al SID. Cuba, hasta: 21/02/18

TIPOS DE BROTES	SEMANAS		BROTOS ACUMULADOS		TASA ACUMULADA	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Alimentos	5	10	17	29	0.15	0.26
Ciguatera *	-	-	2	1	0.02	0.01
Hepatitis viral **	-	-	-	-	-	-
EDA	-	1	-	1	-	0.01
IRA	1	3	5	8	0.04	0.07
Agua	-	1	1	1	0.01	0.01
Varicela	4	6	14	19	0.12	0.17

Fuente: Sistema de Información Directo. Tasa x 100 000 habitantes, acumulada y ajustada al período.

**Cuba, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) Seleccionadas.
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 17/02/18.**

ENFERMEDADES	EN LA SEMANA		ACUMULADOS		TASAS	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018*
FIEBRE TIFOIDEA	-	-	-	-	-	._**
SHIGELLOSIS	9	9	58	65	3.45	3.86
D. AMEBIANA AGUDA	1	1	1	2	0.18	0.36
TUBERCULOSIS	12	14	81	85	5.77	6.05
LEPRA	5	1	18	18	1.68	1.68
TOSFERINA	-	-	-	-	0.01	0.01**
ENF. DIARREICAS AGUDAS	4481	5396	30400	33852	2360.10	2626.35
M. MENINGOCÓCCICA.	-	-	1	-	0.09	0.09**
MENINGOCOCCEMIA	-	-	-	-	0.05	0.05**
TÉTANOS	-	-	-	-	0.02	0.02**
MENINGITIS VIRAL	58	40	416	247	28.62	16.98
MENINGITIS BACTERIANA	9	9	63	39	3.17	1.96
VARICELA	424	494	2269	2666	120.28	141.23
SARAMPIÓN	-	-	-	-	-	._**
RUBÉOLA	-	-	-	-	-	._**
HEPATITIS VIRAL	7	3	40	32	3.79	3.03
PAROTIDITIS	-	-	-	-	0.05	0.05**
PALUDISMO IMPORTADO	1	-	5	1	0.19	0.04
LEPTOSPIROSIS	-	1	8	13	0.77	1.26
SÍFILIS	102	101	597	613	45.27	46.45
BLENORRAGIA	62	52	369	366	25.90	25.67
INFECC. RESP. AGUDAS	130667	150199	869924	926755	56055.23	59677.46

Fuente: EDO PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES.

*TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.

** LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

Comité Editor

DIRECTOR: Dr. Manuel E. Díaz González.	JEFES DE INFORMACIÓN:
EDITOR: DrC. Belkys Maria Galindo Santana.	
PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO: Téc. Irene Toledo Rodríguez	

Teléfono; (53-7) 2020625 y 2020652 Fax: (53-7) 2046051 y (53-7) 2020633

Internet: <http://instituciones.sld.cu/ipk>