

hemos tenido oportunidad de atender un caso de diarrea crónica con diagnóstico histológico de CL, en el que la carbamazepina pudo tener un posible papel inductor.

Varón de 77 años con antecedentes de EPOC y fibrilación auricular crónica. Consultó por un cuadro de diarrea acuosa de 3 meses de evolución, con 7-10 deposiciones al día, sin productos patológicos, sin fiebre ni dolor abdominal ni vómitos ni pérdida ponderal. Seguía tratamiento con carbamazepina desde hacía 6 meses por una neuralgia del trigémino. La exploración física fue normal. En los análisis realizados: hemograma, bioquímica, coagulación, metabolismo del hierro y vitamina B₁₂, ácido fólico, hormonas tiroideas, prueba de la D-xilosa, no se encontraron alteraciones ni datos de malabsorción. Los coprocultivos y el estudio de parásitos en heces, en repetidas ocasiones, fueron negativos. Las radiografías de tórax, simple de abdomen y el enema opaco fueron normales. Se practicó una colonoscopia hasta ciego sin hallazgos, y se realizaron varias biopsias a ciegas en colon derecho. El estudio histológico puso de manifiesto la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia y un incremento del número de linfocitos intraepiteliales, todo ello compatible con CL. Se suspendió la carbamazepina y se administró una dieta astringente, con cese de la diarrea a las 48 horas. Posteriormente, tras un período asintomático de 7 días, la reintroducción de la carbamazepina se siguió de nuevo de la diarrea, por lo que se optó por la retirada definitiva del fármaco.

La etiología de la CL permanece aún incierta, y si bien la hipótesis autoinmune es la que cobra mayor fuerza, algunos autores han descrito algunos casos de CL inducida por fármacos, entre los que se encuentran determinados flebotónicos³, ranitidina⁴, carbamazepina⁵ y ticlopidina⁶. Esta asociación no es casual, pues demostraron alteraciones histológicas en la mucosa colónica durante la administración del fármaco y la resolución del cuadro diarreico y la normalización microscópica tras la interrupción del mismo. Igualmente, la reintroducción del fármaco se acompañaba de la reaparición de la diarrea. En este caso, la suspensión de la carbamazepina bastó para el cese de la diarrea, y la posterior reexposición al fármaco condujo de nuevo a la

aparición del síndrome diarreico, por lo que pensamos que podía estar involucrado en la etiopatogenia de esta entidad.

El diagnóstico de la CL es siempre histológico y se basa en: a) la presencia de un infiltrado inflamatorio en la lámina propia con predominio de linfocitos y ocasionalmente neutrófilos y eosinófilos, y b) un aumento del número de linfocitos intraepiteliales. El infiltrado inflamatorio se asociaría con una reducción en la absorción de agua por la mucosa colónica, con la probable contribución al desarrollo de la diarrea.

No existe un tratamiento definido para la CL, y se han ensayado diversos fármacos con respuestas variables: antiinflamatorios, corticoides, espasmolíticos, sulfasalazina, antihistamínicos, colestiramina, etc. Incluso también ha sido documentada la remisión espontánea. No obstante, la CL se caracteriza por un curso benigno, con normalización histológica en un 80% de los casos a los 3 años. La posibilidad que la CL pueda representar una posible reacción adversa a fármacos obliga a revisar de forma cuidadosa la lista de medicamentos que toma el paciente, ya que en ciertos casos la suspensión del fármaco involucrado puede solucionar el cuadro diarreico. En cualquier caso, la necesidad de la histología para el diagnóstico de la CL plantea nuevamente la recomendación de practicar biopsias colónicas ante cuadros de diarreas crónicas de origen incierto, en los que las exploraciones radiológicas o endoscópicas no orientan a ningún diagnóstico.

P. Linares Torres, I. Fidalgo López, A. Castaño López y Y. Martínez Pinto

Servicio de Medicina Interna. Clínica Altollano. León.

4. Beaugerie L, Patey N, Brousse N. Ranitidine diarrhoea and lymphocytic colitis. Gut 1995; 37: 708-711.
5. Martínez Avilés P, Gisbert Moya C, Berbegal Serra J, López Benito I. Colitis linfocitaria inducida por ticlopidina. Med Clin (Barc) 1996; 106: 317.
6. Mahajan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocytic colitis in a pediatric patient: a possible adverse reaction to carbamazepine. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2126-2127.

No es oro todo lo que reluce

Calidad; Fármacos; Genéricos.

Sr. Director: Respecto al editorial publicado en ATENCIÓN PRIMARIA (1999; 24 [7], correspondiente al 31 de octubre del pasado año), "Especificidades farmacéuticas genéricas: no es oro todo lo que reluce", nos gustaría hacer algunas puntualizaciones. No es adecuado hablar de diferentes niveles de bioequivalencia; en todo caso, existen diferentes clases de equivalencia (química, farmacéutica, terapéutica).

El término *bioequivalencia* es un término acotado y preciso. Dos productos son bioequivalentes si su biodisponibilidad en velocidad y magnitud, tras su administración en la misma dosis molar, son similares en tal grado que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad son esencialmente los mismos. Esto equivale a decir que 2 productos son bioequivalentes cuando alcanzan la misma concentración de principio activo en el lugar de acción, si se administran a la misma dosis y en las mismas condiciones^{1,2}.

Lo que el autor denomina *bioequivalencia clínica* nosotros entendemos que se refiere a *equivalencia terapéutica*. Un medicamento es terapéuticamente equivalente a otro si contiene el mismo principio activo y muestra en el plano clínico la misma eficacia y seguridad. También pueden ser equivalentes terapéuticos distintos principios activos que, mediante ensayos clínicos, demuestren la misma eficacia (*me-too drugs*)¹.

En la práctica, la determinación de la bioequivalencia es el método más adecuado para confirmar la equivalencia terapéutica entre medicamentos con un mismo principio activo, ya que se acepta universalmente que concentraciones plasmáticas iguales

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. Gastroenterology 1980; 78: 264-271.
2. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic («microscopic») colitis: comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. Hum Pathol 1989; 20: 18-28.
3. Beaugerie L, Luboinsky J, Brousse N, Cosnes J, Chatelat FP, Gendre JP et al. Drug induced lymphocytic colitis. Gut 1994; 35: 426-428.

de un principio activo obtienen efectos farmacológicos iguales. El libro referenciado por el autor –Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (7.^a ed.). Madrid: Panamericana, 1986– destaca la necesidad de establecer estudios de bioequivalencia para considerar equivalentes terapéuticos 2 preparaciones farmacéuticas³.

En cuanto a la regulación del mercado farmacéutico a través de la comercialización de medicamentos de investigación original, copias y genéricos, no entendemos cómo después de convivir 20 años con los medicamentos «copia» sin cuestionarnos su calidad, se duda de las EFG (el mismo autor reconoce un nivel de exigencia mayor para las mismas) sobre las cuales rige una normativa clara, rigurosa y armonizada con los países de nuestro entorno, que básicamente pretende racionalizar el mercado farmacéutico dentro de las leyes de la competencia industrial.

El desarrollo de un medicamento genérico no requiere la realización de ensayos clínicos con pacientes para demostrar eficacia y seguridad en las indicaciones aprobadas. Estos estudios ya han sido realizados por el laboratorio investigador de la molécula original (marca). No existe razón alguna para repetir estos mismos ensayos en un medicamento genérico y malgastar valiosos recursos económicos y científicos, así como someter a los pacientes a un ensayo carente de interés terapéutico, en el cual no obtendrán beneficio alguno y sufrirán las molestias que conllevan este tipo de estudios.

En la bibliografía sólo hemos encontrado 2 estudios que demuestran la equivalencia terapéutica de genéricos frente a originales de marca. Uno de estos estudios compara 2 inhaladores de fluticasona intranasal y otro 2 formulaciones *depot* de flufenazina. En estos casos particulares sí que puede tener sentido llevar a cabo ensayos clínicos, porque la bioequivalencia con dispositivos de administración intranasal y con formulaciones de liberación retardada es difícil de demostrar con métodos farmacocinéticos.

La ley 13/1996 de 30 de diciembre define la especialidad farmacéutica genérica en los siguientes términos: «*Es la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especiali-*

dad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad está suficientemente establecido por su continuado uso clínico.»⁴

Por tanto, en ningún momento exige, como dice el autor, que sea cada profesional el que confirme la eficacia y seguridad de las EFG por su continuado uso clínico –de hecho, esto no se hace ni con las EFG ni con las marcas–.

Por otra parte, las EFG se rigen todas por la misma normativa reguladora, independientemente de que el laboratorio que las registra sea el fabricante de la especialidad original o no. Por tanto, no puede haber diferencias de calidad entre EFG. La única diferencia significativa entre un genérico y su marca puede venir dada por la composición de excipientes, que en algún paciente pueden dar lugar a intolerancia, pero nunca diferencias en cuanto al efecto terapéutico.

El mercado de genéricos está regulado prácticamente en todo el mundo; existen países con cuotas de mercado de genéricos muy importante (Alemania, 40%; Dinamarca, 38%; Finlandia, 32%; Grecia, 13%; Países Bajos, 13%; Irlanda, 13%; Reino Unido, 22%), la media de la Unión Europea es de un 15%. Incluso en Estados Unidos (40%) se comercializan actualmente genéricos de medicamentos de margen terapéutico estrecho (carbamacepina, warfarina, ciclosporina...).

Al margen del editorial, y desde una perspectiva de atención farmacéutica, entendemos que en el entorno del medicamento existen problemas más importantes que la regulación de su mercado. Desde un punto de vista técnico y de profesional sanitario nos debemos preocupar más de temas clínicos y realmente relevantes para el paciente, como son los que ya apunta el autor del editorial (formación de los profesionales, elaboración de protocolos) y otros que algunas veces el médico olvida, caso de la farmacovigilancia y el incumplimiento terapéutico, y que inciden de manera decisiva en el cuidado del paciente y en el curso de su enfermedad. Nos parece realmente preocupante la situación, no sólo por el hecho en sí mismo gravísimo, sino por la relativa falta de conocimiento de los propios profesionales sobre el tema. Hay diversos estudios sobre el coste individual y social que suponen los problemas relacionados con el medicamento (PRM)^{5,6}.

Es verdad que, en rigor, no hay 2 productos que sean exactamente iguales, lo mismo que no son exactamente iguales 2 lotes de una misma especialidad farmacéutica (existe normativa que regula las diferencias aceptables). También los médicos saben que no existen 2 pacientes iguales, y seguro que se parecen más 2 medicamentos «iguales» que 2 pacientes. De momento, sólo podemos considerar exactamente iguales las ovejas Dolly y su clónica, pero si pudieran hablar...

**F. Camós, J. Serrano,
M. Vilanova y M. Cols**

Servicio de Farmacia. Hospital de Palamós/CABE. Girona.

1. Investigación en biodisponibilidad y bioequivalencia. En: The rules governing medicinal products in the European Union. Eudralex, Vol. 3C. Guidelines on medicinal products for human use, efficacy, 1998.
2. Food and Drug Administration. Bioavailability and bioequivalence requirements. Federal Register 1977; 42: 1624-1653.
3. Goodman LD, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica (7.^a ed.). Madrid: Panamericana, 1986.
4. Boletín Oficial del Estado. Ley 13/1996 de medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social de 30 de diciembre de 1996.
5. Murphy JE. Generic substitution and optimal patient care. Arch Intern Med 1999; 159: 429-433.
6. Otero MJ, Bajo A, Martín R, Morán D, Maderuelo JA, Domínguez-Gil. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. Farmacia Hospitalaria 1999; 23 (90): 38.

Respuesta del autor

Sr. Director: Queremos agradecer a Camós et al la atención prestada al editorial sobre los fármacos genéricos (EFG). En primer lugar, estamos de acuerdo en que la aparición de los EFG supone un avance respecto a las «copias» y una mayor, que no plena, garantía para los clínicos en cuanto a similitud en actividad terapéutica. Todos hemos visto y comprobado objetivamente fracasos terapéuticos al utilizar determinadas copias; incluso algunas de esas copias han sido introducidas en hospitales, dando lugar a