

CARTAS AL DIRECTOR

Contestación al editorial de ATENCIÓN PRIMARIA «Especialidades farmacéuticas genéricas: no es oro todo lo que reluce»

Farmacología; Fármacos genéricos;
Prescripción farmacológica;
Utilización medicamentos.

Sr. Director: Nos gustaría aclarar o puntualizar determinados aspectos legislativos o reguladores citados en el editorial sobre especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) publicado en su revista del pasado 31 de octubre. Los diferentes términos sobre equivalencia utilizados en su editorial pueden prestarse a confusión; en nuestra opinión, bioequivalencia se refiere a la equivalencia biológica que usted cita (el término de equivalencia farmacológica sería mucho más inespecífico o amplio). El prefijo «bio» en los otros términos empleados no es correcto.

En términos reguladores, se considera más apropiado referirnos a «equivalentes farmacéuticos» cuando se trata de productos que contienen el mismo principio activo en igual cantidad y en la misma forma farmacéutica, y «alternativas farmacéuticas» en caso de productos con el mismo principio activo pero diferente cantidad de sustancia o forma farmacéutica.

La bioequivalencia clínica a la que se refiere correspondería a otro término ampliamente utilizado en ámbitos reguladores, la «equivalencia terapéutica». Se considera que en un mismo sujeto perfiles de concentración-tiempo en plasma esencialmente similares de un mismo principio activo darán lugar a concentraciones similares en el lugar de acción y, consecuentemente, un efecto terapéutico similar. Por ello se asume la equivalencia terapéutica cuando 2 productos son bioequivalentes. Se exigen estudios clínicos de equivalencia terapéutica cuando se comparan diferentes principios activos con la misma indicación o incluso alternativas farmacéuticas no bioequivalentes de un mismo principio activo. En este caso también se permiten diferencias o variaciones no predefinidas, pero que se consideren clínicamente aceptables según la patología y la variable de evaluación utilizada (± 5 -10-15%).

La bioequivalencia o equivalencia biológica sólo exige, generalmente en estudios con voluntarios sanos, la confirmación de los parámetros farmacocinéticos (en magnitud y velocidad) mencionados en su editorial, requisitos aceptados en todo el mundo para considerar ambos productos esencialmente similares. Este criterio, que desde siempre ha despertado una evidente preocupación a los médicos prescriptores de EFG, se ha aceptado en la evaluación de los fármacos innovadores; por ejemplo, no se exige repetir todos los estudios de eficacia clínica para comercializar alternativas farmacéuticas que demuestren ser bioequivalentes (por ejemplo, comprimidos y cápsulas con la misma dosis). Otro ejemplo frecuente sería cuando el producto finalmente comercializado es diferente del que se ha utilizado en parte de la investigación clínica; muchas veces el desarrollo galénico de un nuevo principio activo prosigue una vez iniciado el programa de investigación clínica para mejorar la forma farmacéutica, su estabilidad u otros aspectos, y sólo se exigen estudios de bioequivalencia para asumir los resultados previos.

Respecto a las variaciones permitidas en los parámetros farmacocinéticos exigidos, por ejemplo, $\pm 20\%$ en el área bajo la curva (AUC), debería puntualizarse que no se trata de diferencias absolutas, y sería más acertado decir que las diferencias entre ambos principios activos con su margen de confianza del 90% se encuentran entre dicho $\pm 20\%$ (80-120%). Con toda probabilidad, diferencias próximas a los límites no cumplirían dicho requisito para su margen de confianza y no serían bioequivalentes. Por otra parte, no se permite comercializar como EFG principios activos en que dicho margen pudiera tener repercusión clínica en eficacia y/o seguridad (fármacos con margen terapéutico estrecho).

La frase a la que se refiere en su escrito, «su perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico», constituye un requisito indispensable del principio activo para que se autorice una EFG de éste. Dichos perfiles se establecen a partir de toda la evidencia científica disponible del fármaco en forma de ensayos clínicos u otros

estudios pre y poscomercialización y de los datos aportados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y no se refiere a la experiencia clínica derivada del uso de la nueva EFG.

**R. Morros Pedrós
y A. Velázquez García**

Miembros del Comité de Evaluación de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento.

Boletín Oficial del Estado. Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social de 30 de diciembre de 1996. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products -General considerations. Rockville: Food and Drug Administration, 1999.

Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Londres, 17 de diciembre de 1998.

Córdoba García R. Especialidades farmacéuticas genéricas: no es oro todo lo que reluce. Aten Primaria 1999; 24: 387-389.

Respuesta del autor

Sr. Director: En relación con nuestro editorial sobre los fármacos genéricos¹, y a la réplica de R. Morros y A. Velázquez, deseamos reargumentar algunos puntos.

Nos reafirmamos en los 4 niveles de *bioequivalencia*, aun asumiendo que la bioequivalencia clínica puede ser sinónimo de equivalencia terapéutica (dos formas distintas de denominar una misma cosa).

En ningún caso podemos aceptar, sin embargo, que hablando de genéricos o de copias la «garantía administrativa» sea «equivalente» a «garantía clínica» para aceptar el principio de «sustitución» o de que 2 especialidades con método de fabricación distinto son perfectamente intercambiables, que es al terreno al que continuamente se nos quiere llevar.

La calidad de los genéricos no se puede garantizar al 100%. En noviembre de 1996 se tuvo que retirar del mercado francés el genérico Xenid LP 100, genérico del Voltarene® LP 100 (diclofenaco), precisamente por problemas de biodisponibilidad². Es evi-

dente que algunos fármacos originales han sido «fiascos» por otros motivos, y se han tenido que retirar del mercado por su inadecuado balance «beneficio-riesgo». En este sentido, habría que preguntar a las autoridades sanitarias por qué admiten tantos fármacos sin beneficio marginal para el paciente y con costes cada vez mayores.

Cuando decimos que el perfil de eficacia y seguridad debe estar establecido por su continuado uso clínico, queremos decir que ese párrafo de la ley 13/1996³ puede aplicarse también a los genéricos después de su comercialización. Es decir, debemos comprobar en la práctica si sus resultados clínicos son los esperados, porque mucho nos tememos que con la actual y creciente inflación de especialidades se está reproduciendo la situación de las «copias», y es probable que sigamos asistiendo a fracasos terapéuticos para una mala elección de la especialidad terapéutica, como clásicamente han advertido los farmacólogos clínicos.

Por último, quisiéramos concluir con una frase: «El ahorro está en la indicación» no en la selección de la especialidad.

R. Córdoba García

Médico de familia y profesor asociado de la Facultad de Medicina. Zaragoza.

1. Córdoba García R. Especialidades farmacéuticas genéricas: no es oro todo lo que reluce. *Aten Primaria* 1999; 24: 387-389.
2. Muñoz S. Mercado de medicamentos genéricos en el mundo. En: Salgado A, editor. *Medicamentos genéricos*. Barcelona: Rubes, 1999.
3. Boletín Oficial del Estado. Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social de 30 de diciembre de 1996.

Taponamiento cardíaco: sospecha diagnóstica en atención primaria

Cardiología; Taponamiento cardíaco; Urgencias.

Sr. Director: Entre el elevado número de consultas burocráticas, con trasfondo psicossomático o por motivos banales que saturan la consulta del médico de familia (MF), en ocasiones, éste tiene que enfrentarse a enfermedades que se manifiestan de

manera excepcional. Esto hace que deba estar siempre alerta sobre la forma de presentación de las mismas para no omitir su diagnóstico, cuya prontitud puede favorecer un tratamiento eficaz y, por ende, un mejor pronóstico.

Presentamos el caso de una mujer de 23 años sin alergias conocidas, fumadora de 20 cigarrillos/día, sin antecedentes familiares de interés. Refería que 2 semanas antes había comenzado con un cuadro de distermia, escalofríos y malestar general, que cedió con tratamiento sintomático. Posteriormente acudió en 3 ocasiones a urgencias del hospital con clínica de dolor centrotorácico, sin irradiación y acompañado de palpitaciones y náuseas, siéndole realizadas exploración física y pruebas complementarias (analítica, radiografía de tórax, ecografía abdominal y electrocardiograma) sin objetivarse una patología definida.

Una semana después de su última valoración hospitalaria acudió al centro de salud refiriendo persistencia del dolor, que aumentaba con la inspiración profunda y se acompañaba de tos irritativa, sensación de opresión precordial y disnea de esfuerzo.

En la exploración física, junto a una frecuencia de 114 lat/min y una TA de 120/78 mmHg, destacaba aumento de presión venosa yugular, auscultación cardíaca rítmica sin soplos ni ruidos, disminución del murmullo vesicular en base pulmonar derecha, hepatomegalia dolorosa de unos 4 cm y edemas en miembros inferiores. El electrocardiograma evidenció un ritmo sinusal a 100 lat/min, con eje QRS cambiante y disminución del voltaje de forma generalizada, y la radiografía de tórax mostró derrame pleural derecho y cardiomegalia global.

Ante la alta sospecha de taponamiento cardíaco (TC), la paciente fue remitida al hospital para la realización de ecocardiograma que demostró derrame pericárdico con datos ecográficos de TC. El estudio etiológico del mismo reveló la existencia de un linfoma linfoblástico T de alto grado.

El TC se produce por acumulación de líquido en el pericardio en cantidad suficiente para producir una obstrucción grave de la entrada de la sangre en ambos ventrículos. La causa más frecuente de TC son las neoplasias (35-50%); sin embargo, el TC como primera manifestación de un proceso neoplásico es excepcional^{1,2}.

La mayoría de los síntomas y signos del TC son inespecíficos, pero la presencia de ingurgitación yugular (presente en el 100% de los casos), disnea, ortopnea, un área de matidez aumentada en la cara anterior torácica y la congestión hepática ayudan a sospechar esta entidad. El signo más característico, aunque no patognomónico, es el pulso paradójico (disminución inspiratoria de la presión arterial sistólica superior a 10 mmHg).

La disminución de la presión arterial, la elevación de la presión venosa y unos tonos cardíacos apagados, pueden ser la forma de presentación si se produce un desarrollo rápido del cuadro. Presentaciones atípicas pueden ser dolor abdominal, náuseas, sensación vaga de opresión precordial, arritmias auriculares, febrícula, leucocitosis o pérdida de peso³.

El electrocardiograma puede mostrar bajo voltaje y sobre todo alternancia eléctrica de las ondas P, T y del complejo QRS. En la radiografía de tórax puede observarse cardiomegalia, derrame pleural y prominencia de la vena cava superior. El diagnóstico de confirmación se realiza con ecocardiografía, si bien de forma excepcional puede ser necesario realizar un cateterismo cardíaco. El tratamiento consiste en la realización con prontitud de pericardiocentesis evacuadora. El análisis citológico del líquido pericárdico puede sugerir el diagnóstico.

El comienzo de un linfoma linfoblástico T de alto grado como TC es excepcional^{4,5}. Esta asociación se considera además como de mal pronóstico, siendo la supervivencia global inferior a 10 meses. A pesar de ello, en pacientes jóvenes, cuando el diagnóstico precoz permite instaurar el tratamiento quimio y/o radioterápico adecuado, esta patología es potencialmente curable⁶.

En nuestro caso, a pesar de que la paciente había sido valorada en 3 ocasiones previas en urgencias sin objetivarse patología, una anamnesis y exploración física minuciosas, junto con los datos obtenidos por pruebas complementarias (radiografía de tórax y EKG) al alcance del MF, permitió establecer la sospecha diagnóstica de TC, que se confirmó posteriormente con el ecocardiograma, instaurándose un tratamiento quimioterápico precoz, que transcurridos 6 meses ha conseguido mantener a nuestra paciente en remisión completa.