

¿Se acepta una diferencia de $\pm 20\%$ en los estudios de bioequivalencia?

G. Modroño

Área V de Asturias. Servicio de Salud del Principado de Asturias. España

Sr. Director:

Deseo aclarar cuáles son las condiciones para aceptar que dos medicamentos son bioequivalentes, ya que en la carta al director titulada "Incremento de la presión arterial por un antihipertensivo genérico", aparecida en el volumen 23, número 9, de la revista *Hipertensión* (Madrid), se hace una interpretación errónea de las condiciones de bioequivalencia.

Se acepta que dos medicamentos son bioequivalentes cuando son equivalentes farmacéuticos (mismo principio activo, misma dosis, misma forma farmacéutica) y presentan una biodisponibilidad similar tras la administración de las mismas dosis en idénticas condiciones.

La clave, por tanto, está en cómo se mide la biodisponibilidad entre dos medicamentos y en cómo se determina que es similar. La herramienta de medida es la realización de un ensayo clínico en voluntarios sanos. En este ensayo se mide la biodisponibilidad de cada uno de los medicamentos en cada uno de los participantes en el ensayo empleando los parámetros farmacocinéticos clásicos: la concentración plasmática máxima, el tiempo que transcurre hasta alcanzar dicha concentración máxima y la cantidad total de medicamento que alcanza la circulación sistémica, que se mide como área bajo la curva.

El ensayo se realiza mediante una asignación aleatoria y presenta un diseño doble ciego y cruzado, con un período de blanqueo adecuado a las características farmacocinéticas del medicamento. El tamaño de la muestra oscila entre 12 y 36 personas.

Los resultados obtenidos en los ensayos de biodisponibilidad están sujetos a la variabilidad inherente a cualquier ensayo en el que participan individuos. Por tanto, es necesaria la estadística para ayudar a la interpretación de los datos del ensayo. Al evaluar los resultados se tiene en cuenta tanto el valor central (áreas bajo la curva similares) como la variabilidad o la dispersión de los datos. Se emplea como estimación estadística el intervalo de confianza (IC) del 90% del cociente entre las medias del área bajo la curva del

genérico y del medicamento de marca. Al ser un estudio para demostrar una equivalencia no se puede utilizar p como estadístico porque p está diseñada para estudios en los que se quiere demostrar una diferencia (es decir, estudios en los que se quiere rechazar la hipótesis nula $A=B$). Se admite que dos especialidades farmacéuticas son bioequivalentes, es decir, que las diferencias no son estadísticamente significativas, si el IC 90% de ese cociente está dentro de unos límites prefijados, que para el área bajo la curva suele ser de $\pm 20\%$.

Esto no significa que se acepten como bioequivalentes dos fármacos cuyas áreas bajo la curva presenten, entre ellas, una diferencia entre un 80% y un 120%, como decían Albaladejo y Rivero en su carta. Significa que en el ensayo se ha obtenido un cociente entre las áreas bajo la curva del genérico y de la marca muy próximo a 1, y que el IC asociado a ese valor medio, obtenido en ese ensayo, está incluido dentro de otro intervalo cuyo límite inferior es el 80% del cociente área bajo la curva media genérico/área bajo la curva media original, y cuyo límite superior es el 120% de dicho cociente. Esto implica que para que los valores extremos del IC 90% asociado al valor medio se encuentre dentro de esos límites es necesario que los valores individuales estén muy próximos entre sí, es decir, ambas formulaciones presenten un área bajo la curva (una $C_{máx}$ o un $T_{máx}$) muy similar.

Bibliografía

1. Albaladejo Blanco C, Rivero Franco I. Incremento de la presión arterial por antihipertensivo genérico. *Hipertensión*. 2006;23:317-8.
2. Moreno González A, Cuéllar Rodríguez S, Díez Rodríguez M, García Arenillas M, Portolés Pérez A, Vargas Castañón E, et al. ¿Genéricos? 100 preguntas más frecuentes. Madrid: EDIMSA Editores Médicos, S.A.; 2000.
3. Díez Rodríguez M, coord. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: EDIMSA Editores Médicos, S.A.; 1999.
4. Carné X, Díez Rodríguez M, García-Alonso F. Las especialidades farmacéuticas genéricas en España. *Medicina Clínica* 1999;112:337-9.