

**MEDICAMENTOS BIOEQUIVALENTES
& MEDICAMENTOS INNOVADORES**

Claves del Desarrollo Productivo Farmacéutico

Editor: Pietro Fagiolino

Autores & Equipo Coordinador:

**Pietro Fagiolino • Eduardo Manta • Marta Vázquez
Gustavo Tamosiunas • Omar Martín • Ítalo Savio**

Co-autores:

**Ana Barboza • Beatriz González • Manuel Ibarra
Mariela Méndez • Natalia Mederos • Ismael Olmos
Virginia Olmos • Mario Pérez**

Grupo de Trabajo:

**Beatriz González • Manuel Ibarra • Cecilia Maldonado
Rosa Eiraldi • Natalia Guevara • Marianela Lorier**



Colección Art.2

**Fondo Universitario para Contribuir a la
Comprensión Pública de Temas de Interés General**

Publicación asistida con fondos de la Fundación para el Progreso de la Química y del Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos



Primera edición impresa en marzo de 2019 por Gráfica Mosca. Guayabos 1672, 11200
Montevideo, Uruguay. ISBN 978-9974-94-282-0 Depósito legal: 375.494

PRÓLOGO

LA UNIVERSIDAD AL SERVICIO DEL INTERÉS GENERAL

Las propias bases del llamado que dio lugar a estas publicaciones, realizado en 2017, indicaban que “La Ley Orgánica de la Universidad de la República (UdelaR) define entre sus fines (Artículo 2), el de “contribuir al estudio de los problemas de interés general y propender a su comprensión pública”.

Los problemas de interés general se integran a las agendas concretas de investigación de múltiples formas, en la salud, en las áreas tecnológicas, agrarias, sociales, humanísticas, y las vinculadas con el arte. “El programa financia propuestas de trabajo cuyos resultados serán volcados en el caudal de la información ciudadana a través de publicaciones, eventos, o producción audiovisual, promoviendo debates informados.”

En esta ocasión el llamado incluyó 7 temáticas posibles:

1. Transporte público en Uruguay: realidad actual y desafíos.
2. Financiación de los partidos políticos en Uruguay.
3. Campañas de vacunación: percepción de riesgos y beneficios.
4. Evasión fiscal: una práctica socialmente aceptada en Uruguay.
5. Uso del tiempo libre y acceso a la cultura en el Uruguay actual.
6. La publicidad y su función aceleradora de la economía: ¿mejora la calidad de vida o educa para el consumo?
7. Tema libre.

Hecha la evaluación de las propuestas presentadas para el llamado de 2017 se escogieron las siguientes:

- *Rutas de las Embarcaciones: Desarrollando un Museo Digital del Paisaje Marítimo del Departamento de Maldonado, Uruguay. Rodrigo de Oliveira, Samila Pereira, Leticia D'Ambrosio. Facultad de Ingeniería / Centro Universitario de la Regional Este.*
- *Hacia la comprensión del sector forestal de la Región Noreste y sus implicancias en términos de sustentabilidad. Virginia Morales, Diego Passarella, Isabel Bortagaray, Cecilia Marrero. Centro Universitario de Tacuarembó.*
- *Medicamentos Bioequivalentes y Medicamentos Innovadores. Claves del desarrollo productivo farmacéutico. Pietro Fagiolino, Eduardo Manta, Marta Vázquez, Omar Martín, Gustavo Tamosiunas, Ítalo Savio. Facultad de Química / Facultad de Medicina*
- *Derribando barreras: Por más mujeres en las áreas STEM. Natalia Moreira, Andrea Delgado. Facultad de Ciencias / Oficinas Centrales UdelaR / Facultad de Ciencias Sociales / Facultad de Ingeniería*

- *Capimannoni, un problema aun por conocer. Daniella Bresciano, Amparo Quiñones, Romina Escobar. Facultad de Agronomía*
- *El envejecimiento de la población uruguaya: aportes para su discusión y difusión. Mariana Paredes, Mariana Carbajal, María Carbajal, Cecilia Maciel, Florencia Martínez, Carolina Guidotti, Mónica Lladó. Facultad de Ciencias Sociales / Oficinas Centrales UdelaR / Facultad de Psicología*

En el anterior prólogo a esta colección escribió el Rector Rodrigo Arocena: El Fondo Universitario para la comprensión pública de temas de interés general, “apunta a promover el estudio de temas relevantes y frecuentemente polémicos, poniendo a disposición de los ciudadanos interesados, elementos de juicio que permitan la elaboración de opiniones informadas y propias.”

Por ello, la Universidad fiel a su compromiso de diversidad, de polémica y de aporte al conocimiento avanzado divulga a través de visiones distintas, análisis y propuestas que pueden colaborar en los debates ciudadanos y seguramente enriquecerán los saberes de los uruguayos que queremos construir una patria más culta e independiente.

Febrero de 2018

Roberto Markarian
Rector de la Universidad de la República

INDICE

Capítulo 1: Vademécum institucional <i>Natalia Medero & Mariela Méndez</i>	6
Capítulo 2: Medicamentos: Problemas de necesidad, efectividad y seguridad. <i>Marta Vázquez</i>	12
Capítulo 3: Breve síntesis del desarrollo industrial farmacéutico en Uruguay <i>Omar Martín</i>	28
Capítulo 4: Medicamentos de calidad <i>Pietro Fagiolino</i>	32
Capítulo 5: Modelado y simulación: una alternativa para estudiar la intercambiabilidad de medicamentos similares en Uruguay <i>Manuel Ibarra</i>	43
Capítulo 6: Una mirada hacia el comportamiento de la fenitoína en el escenario clínico: Farmacovigilancia Activa <i>Marta Vázquez</i>	58
Capítulo 7: Farmacovigilancia desde la farmacia hospitalaria <i>Ismael Olmos</i>	69
Capítulo 8: Uso de medicamentos en el adulto mayor <i>Ana Barboza & Ítalo Savio</i>	82
Capítulo 9: Repensando los medicamentos: Hacia una nueva perspectiva en Farmacología Clínica <i>Gustavo Tamosiunas</i>	88
Capítulo 10: Cómo y cuánto pagamos los medicamentos en Uruguay <i>Virginia Olmos</i>	102
Capítulo 11: Cadena de valor del medicamento desde la óptica de los trabajadores organizados <i>Mario Pérez</i>	116
Capítulo 12: El medicamento según la visión de la Industria Farmacéutica <i>Beatriz González</i>	118
Capítulo 13: Incidencia del medicamento en las oportunidades de innovación del sector productivo <i>Eduardo Manta</i>	129

Capítulo 1 VADEMÉCUM INSTITUCIONAL

QF Natalia Medero – QF Mariela Méndez
Administración de los Servicios de Salud del Estado

Se define **Vademécum** como un listado de medicamentos que incluye información farmacológica y terapéutica. No necesariamente implica que los medicamentos hayan sido seleccionados en el marco de un sistema sanitario determinado, por lo que el término se usa indistintamente para referirse tanto a catálogos y compendios comerciales como a listas y formularios de medicamentos.

Una **Lista Básica de Medicamentos** (*Basic Drug List*) es un conjunto de medicamentos y productos medicamentosos seleccionados para ser utilizados en un sistema determinado de atención [OPS, 1999]. La utilidad de contar con un Vademécum Institucional alineado al concepto de Lista Básica de Medicamentos puede resumirse en:



El cometido principal es asegurar el uso racional basado en la adecuada selección de las alternativas terapéuticas. Esta selección debe estar sustentada por evidencia científica que avale y determine la forma de uso. Debe definirse el lugar en la terapéutica frente a otras opciones de tratamiento. Respecto a la optimización de costos, la selección tendrá como base el optar por tratamientos que presenten una ventaja económica para una misma efectividad. Contar con un vademécum único base para la realización de la compra promueve la equidad en el acceso, así como la uniformidad de tratamientos ajustando la selección con criterios de racionalidad y costo efectividad.

Uruguay cuenta desde 2006 con un **Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)** del Ministerio de Salud, que es la lista positiva de fármacos, clasificados según grupo farmacológico, que los prestadores de salud integrales deben proveer, y en base al cual los mismos definen su propio vademécum [www.msp.gub.uy]. Fue creado mediante el Decreto 265/2006 y se actualizó con las versiones 2009, 2010, 2011, y 2012 vigente en la actualidad. Esta última versión tuvo modificaciones a través de la

Ordenanza 85 (24/01/17); Ordenanza 515 (19/07/16); Ordenanza 908 (13/11/13); Ordenanza 602 (10/12) donde se eliminaron e incorporaron fármacos al listado original.

El marco de trabajo en el área salud está dado en el **Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS)**, creado por la Ley 18.211 (05/12/07). Allí se define la estructura de funcionamiento y su financiamiento. El Decreto 568 (03/10/08) crea el **Plan Integral de Atención en Salud (PIAS)**, donde se define la canasta básica de prestaciones y la cobertura obligatoria de los medicamentos incluidos en el FTM para todos los prestadores integrales del sistema.

En este contexto la **Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE)** se descentraliza del MSP (Ley 18.161 29/07/2007), constituyéndose en el principal prestador público del SNIS, dando cobertura a más de 1.300.000 usuarios en la actualidad, los cuales representan el 40% de la población del país [INE, 2011; SINADI, 2018]. En Montevideo reside el 26% de los usuarios de la institución. Según tipo de cobertura se clasifican en usuarios gratis: 744.757; y usuarios del Fondo Nacional de Salud (FoNaSa): 498.484.

ASSE está conformada por una serie de Unidades Ejecutoras (UE) de diferente nivel de complejidad. Las UE manejan distintos vademécum que responden a las necesidades en salud de la población a cargo, alineados al **Vademécum Único de ASSE (VU)**.

El VU está organizado por sistemas anatómicos y grupos farmacológicos siguiendo los capítulos del FTM (23 capítulos en total). Incorpora además dosis y forma farmacéutica. Este grado de detalle es útil además en el proceso de compra centralizada, el cual se lleva a cabo mediante licitación pública gestionada por la Unidad Centralizada de Adquisiciones (UCA), dependiente del Ministerio de Economía y Finanzas (MEF).

El proceso de creación de la Primer Edición (2015) incluyó:

- Revisión de vademécum existentes en las diferentes UE.
- Estudio de consumos por regiones y UE de referencia nacional: identificación de diferentes perfiles de prescripción (ej.: uso de Omeprazol – RAP; consumo extendido de asociaciones a dosis fija como Belladona/ Ergotamina/ Fenobarbital, Alcaloides de la Quina).
- Definición de las mejores opciones, de amplio uso, eficacia y seguridad demostrada.
- Revisión de alertas de seguridad nacionales e internacionales (Diacereina, Denosumab, Antieméticos en la infancia, etc.).

- Solicitud de Informes al Centro de Información de Medicamentos (CIM) – Facultad de Medicina (ej.: Modafinilo, Rasagilina, Piperacilina-Tazobactam, Tadalafilo).



Capítulo 10 FARMACOS ANALGESICOS			
ANALGÉSICOS MENORES			
PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS/FORMA FARMACÉUTICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	NIVEL DE PRESCRIPCIÓN
Dipirona	500mg COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Medicina General
Dipirona	400mg/5ml SOL. ORAL	ORAL	Ambulatorio - Medicina General
Dipirona	1g INYECTABLE	I/M - I/V	Internación Domiciliaria
Ibuprofeno	400mg COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Medicina General
Ibuprofeno	100mg/5ml SUSPENSION	ORAL	Ambulatorio - Medicina General
Paracetamol	500mg COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Medicina General
Paracetamol	120 - 240mg/5ml SOL. ORAL	ORAL	Ambulatorio - Medicina General
ANALGÉSICOS MAYORES			
Fentanilo (E)	100mcg INYECTABLE	I/M - I/V	Internación - Areas Críticas
Fentanilo (E)	25 - 50 mcg/hora PARCHES	TRANSDERMICO	Exclusivo Unidades Trat del Dolor y Cuidados Paliativos
Meperidina (E)	100mg INYECTABLE	I/M - I/V - S/C	Internación - Cuidados Moderados
Metadona (E)	10mg COMPRIMIDOS	ORAL	Exclusivo Unidades Trat del Dolor y Cuidados Paliativos
Morfina (E)	2mg (0,1%) INYECTABLE	I/R	Internación - Areas Críticas
Morfina (E)	10mg (1%) INYECTABLE	I/M - I/V - S/C	Internación - Cuidados Moderados
Morfina (E)	30mg - 30mg LP - 100mg LP COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Especialista
Morfina (E)	15mg/5ml - 30mg/5ml SOL. ORAL	ORAL	Ambulatorio - Especialista
Ibuprofeno/Codeína (S)	400mg/30mg COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Especialista
Dipirona/Codeína (S)	500mg/50mg COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Especialista
Diclofenac/Codeína (S)	50mg/50mg COMPRIMIDOS	ORAL	Ambulatorio - Especialista

FARMACOVIGILANCIA: Responsabilidad de TODOS, notificando construimos la seguridad y calidad de nuestros medicamentos

Incluye medicamentos que son parte del FTM y 43 medicamentos no FTM con lugar en la terapéutica definido y aceptado en la Institución. Se describe a su vez el nivel de prescripción que debe asegurarse a la hora de indicar y dispensar el fármaco. Algunos ejemplos son Sevelamer – exclusivo Nefrología; Tiotropio – exclusivo Neumología; Milrinona – exclusivo Áreas Críticas – CTI pediátrico; Remifentanilo IV – exclusivo Block Quirúrgico.

La primera versión entró en vigencia en noviembre 2015, aprobada por Gerencia General. Los mecanismos de difusión del VU utilizados en la Institución fueron:

- * Primer Encuentro Nacional de Químicos Farmacéuticos de ASSE
- * Publicación en Intranet de ASSE – Portal de información interna:
info.asse/index.php/medicamentos.asse.

Los medicamentos para usuarios de ASSE no comprendidos en el VU ni en el FTM se consideran de excepción. Se estudian caso a caso por el **Comité de Farmacia y Terapéutica Central de ASSE (CFTC)**, que define el lugar en la terapéutica de las nuevas alternativas solicitadas y sugiere en algunos casos la inclusión en el VU en las siguientes revisiones (forma parte del grupo de actualización del mismo).

Entre los cometidos del CFTC se encuentra el estudio de los nuevos fármacos innovadores / genéricos con permiso de comercialización en Uruguay. De ellos se investiga la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad, así como el costo de los tratamientos. También se encarga de la difusión de temas de seguridad en el uso de Medicamentos, así como de la promoción de generación de Guías de uso / Guías de Práctica Clínica en la Institución.

El objetivo buscado en todas las funciones desarrolladas por el CFTC es promover el uso racional y la generación de evidencia que avale cada autorización o rechazo.

Ejemplos de resoluciones del CFTC:

- 1- Autorizaciones caso a caso basadas en evidencia y evaluación del binomio riesgo / beneficio. Sugerir ajustar a alternativa terapéutica del Vademécum Único de ASSE
Ejemplos: Duloxetina, Diosmina, Hidrosmina.
- 2- No se avala su uso en la Institución. Ejemplo: presentaciones con Trébol rojo, Asociación a dosis fija de Alcaloides de la Quina.
- 3- Se solicita el aporte de evidencia sobre ventajas frente a la opción presente en el Vademécum Único para poder ser evaluado.
- 4- Se solicita resumen de historia clínica completo con tratamientos recibidos y paraclínica que corresponda. Ejemplo: Nuevos Anticoagulantes Orales a partir de falla terapéutica a Warfarina.

5- Se solicita copia del reporte de falla terapéutica a la opción prevista en el Vademécum Único de ASSE.

Ejemplos de casos resueltos por el CFTC:

1- Usos compasivos: ACTH, Anagrelide, Propamidina.

2- Fármacos del Anexo 3 del FTM para usos no pautados por el FNR: Valganciclovir para infección por CMV en HIV+; Rituximab para linfoma del manto; Bevacizumab para papilomatosis a CMV.

3- Fármacos no FTM con antecedentes de autorización a paciente determinado previo a ordenanza 692. Ejemplos: Maraviroc para pacientes HIV+ con multirresistencia; Riluzole para ELA; Eltrombopag para PTI.

4- Marcas comerciales diferentes a las licitadas por falla de eficacia o reacciones adversas.

El VU es un documento vivo que se encuentra en permanente revisión, se actualiza con una frecuencia mínima de tres años. Durante el 2018 se ha trabajado en la primera actualización, la cual entrará en vigencia en 2019. En la misma se incorpora información útil para el equipo de salud, como temas vinculados a la seguridad, se suben y bajan fármacos, se modifican dosis y formas farmacéuticas, etc.

El proceso de incorporación y eliminación de fármacos del VU se encuentra claramente definido e incluye valoración de necesidad, búsqueda de evidencia científica, consultas con expertos, puntos de toma de decisión. Para el caso de incorporaciones, dentro de la valoración de necesidad de incorporar se tiene en cuenta:

- * Nuevos fármacos a costos afrontables
- * Recomendación de Guías Clínicas (nacionales / internacionales)
- * Alertas de seguridad MSP: búsqueda de otras opciones.
- * Solicitudes de fármacos de excepción fundamentadas que han dado lugar a resoluciones de aprobación por parte del CFTC.
- * Necesidades a cubrir. Ej.: contar con Antídotos.

Para el caso de eliminaciones, dentro de la valoración de la necesidad de eliminar se tiene en cuenta:

- * Alertas de seguridad internacionales o nacionales
- * Alternativas de eficacia y seguridad comparable que no aportan ventajas y pueden llegar a generar un ahorro.
- * Surgimiento de mejor opción en plaza, por ejemplo con mejor perfil de seguridad.
- * Asociaciones a dosis fijas irracionales.

Referencias

OPS, 1999. Sanitaria. Arias, T. D. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., 333 p.

<http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/formulario-terap%C3%A9utico-de-medicamentos>

INE, 2011. Instituto Nacional de Estadística: Último Censo de Población.

SINADI, 2018. Sistema Nacional de Información, marzo 2018.

Capítulo 2 MEDICAMENTOS: PROBLEMAS DE NECESIDAD, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Dra. QF Marta Vázquez

Profesora Titular de Biofarmacia y Terapéutica

**Directora del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de
Química – Universidad de la República**

Introducción

La efectividad y la seguridad son los dos principales objetivos en el desarrollo de medicamentos. Sin embargo, el concepto de seguridad es relativo ya que el medicamento, como cualquier otra intervención sanitaria o clínica, puede aportar beneficios considerables a los pacientes, pero también conlleva riesgos, inconvenientes y costos. No siempre es posible lograr que los fármacos eficaces tengan un amplio margen de seguridad y pocos efectos secundarios. Por lo tanto, algunos fármacos deben ser utilizados aun teniendo un margen de seguridad muy estrecho. Por ejemplo, la warfarina, administrada para prevenir la coagulación sanguínea, puede causar hemorragia, pero se utiliza en casos en que es tan necesario su uso que hay que asumir el riesgo. Muchas veces no es el medicamento en sí mismo el culpable de no lograr los objetivos de efectividad y seguridad sino su uso en la práctica clínica. Aquí debemos mencionar lo que podríamos llamar el sistema paciente-medicamento-entorno. La respuesta a un determinado medicamento puede variar y las fuentes de variación pueden ser de origen fisiológico (la hora de administrar el medicamento, la actividad física, los alimentos, la edad, el sexo), de origen farmacológico (comedicaciones, farmacodinamia del medicamento en cuestión), de origen tecnológico (distintas marcas comerciales del mismo principio activo, cómo se libera el fármaco desde la forma farmacéutica) o la propia patología o estado clínico del paciente que podrá alterar las distintas etapas que siguen los medicamentos en su pasaje por el cuerpo humano (Liberación-Absorción-Distribución-Metabolización-Excreción).

En Uruguay, lamentablemente no tenemos aún el tema resuelto de las distintas marcas comerciales registradas en el país a pesar del Decreto 12/007 y tampoco se avizoran cambios para aquellos medicamentos que hoy tienen varias copias en el mercado y no se encuentran en la lista de las prioridades que la Autoridad Sanitaria fijó según la actualización del Decreto 87/016 [[Ministerio de Salud, 2007 y 2016](#)]. Esto contribuye a la variabilidad de la respuesta clínica a tratamientos medicamentosos y por ende aumenta la probabilidad de que, al instaurar una posología, o al cambiar de marca comercial en un tratamiento, aparezcan efectos adversos ya sea inefectividad o toxicidad.

En la Figura 1 podemos observar, a modo de ejemplo, la cantidad de marcas comerciales de algunos principios activos para su administración en comprimidos y/o

cápsulas (datos extraídos del [Farmanuario 2018](#)). Está claro que estos registros sanitarios carecen del control de calidad biofarmacéutica o sea que en el caso de la existencia de varias marcas su equivalencia biofarmacéutica no está comprobada. A lo largo del capítulo trataremos de analizar algunos de los medicamentos del gráfico de la Figura 2.1.

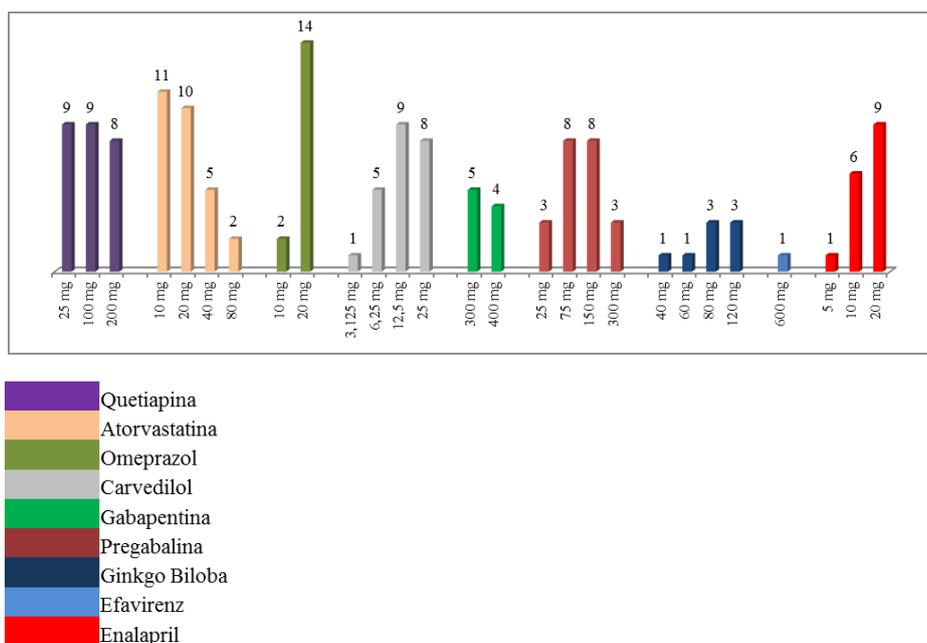


Figura 2.1 Marcas comerciales de distintos principios activos para administración oral (comprimidos y/o cápsulas) registrados en Uruguay de acuerdo al Farmanuario 2018.

Necesidad, Efectividad y Seguridad

Quetiapina

En la Figura 2.2 se puede observar la evolución de las marcas comerciales registradas en Uruguay de los antipsicóticos atípicos a lo largo de los años. Como aclaración debemos decir que en todos los casos sólo comprimidos o cápsulas fueron contabilizados y no gotas lo que puede cambiar un poco sobre todo la realidad de la risperidona. Estos hallazgos parecerían indicar quizás un aumento preferencial en el uso de quetiapina sobre otros antipsicóticos de segunda generación.

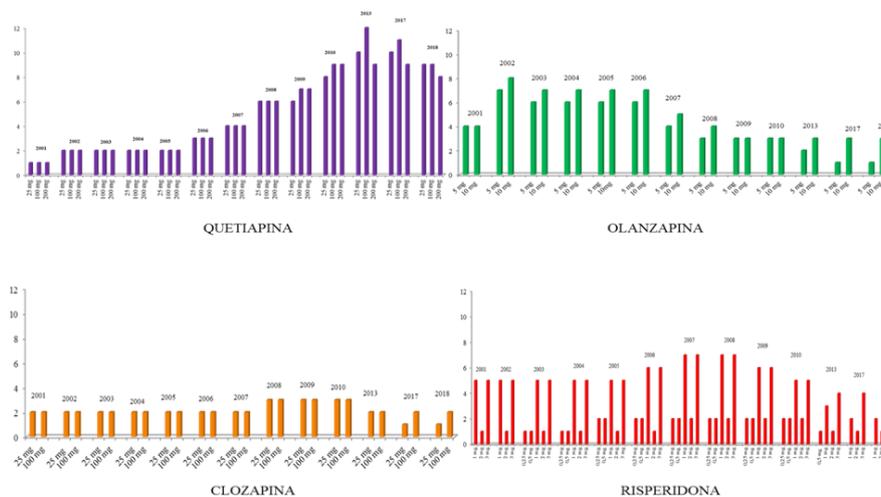


Figura 2.2 Evolución del número de marcas comerciales de los antipsicóticos atípicos a lo largo de los años utilizando datos de los respectivos [Farmanuarios](#)

En un estudio realizado en Canadá [[Pringsheim & Gardner, 2014](#)] entre los años 2005-2012 se demuestra un uso expandido de quetiapina como resultado de un aumento en la prescripción por los médicos de atención primaria para trastornos no psicóticos. Aunque ha habido una disminución gradual en su recomendación para la psicosis, otros usos han aumentado constantemente. La quetiapina es un antipsicótico licenciado en los Estados Unidos por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar y como tratamiento complementario para el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, se encuentran ampliamente referenciados a nivel internacional los usos *off-label* de quetiapina tanto en adultos como niños y adultos mayores [[Carton et al., 2015](#); [Duncan et al., 2017](#)] y es de esperar que nuestro país no escape a esta realidad. El término uso “*off label*”, hace referencia a todas aquellas situaciones en las que el medicamento se utiliza intencionalmente para un fin médico que no está de acuerdo con la información de autorización de dicho producto. En Uruguay existe registro de al menos 26 productos conteniendo quetiapina como principio activo con dosis de 25, 50 y 100 mg como se observa en la Figura 2.1.

En el caso de adultos mayores se ha visto que el uso *off-label* de antipsicóticos de segunda generación es mayor al estar hospitalizados que en domicilio, siendo común su uso como hipnótico o sedante en pacientes con demencia [[Carton et al., 2015](#)].

La dosis de 25 mg de quetiapina es la que tiene un gran número de indicaciones, lo que denota su uso *off-label* [[Brett, 2015](#)] dado que esta dosis sólo se encuentra registrada con el fin de poder realizar el ajuste posológico en ciertos grupos de pacientes. En cuanto a las indicaciones *off-label* se encuentran referenciadas ansiedad,

insomnio, estrés postraumático, desordenes de la personalidad, síntomas de demencia y abuso de sustancias [Brett, 2015; Chow et al., 2017; Duncan et al., 2017].

En el caso de quetiapina quizás su uso *off-label* se deba a un intento de encontrar alternativas a benzodicepinas con mejor perfil de seguridad, ya que los antipsicóticos atípicos son en general percibidos como fármacos con menos efectos adversos más allá de continuar presentando riesgo de síntomas extrapiramidales, aumento de peso, dislipemias, resistencia a la insulina, prolongación del intervalo QT entre otros [Carton et al., 2015; Kim et al., 2017]. Aunque no existe evidencia suficiente que demuestre que el uso de dosis bajas de este antipsicótico implique un menor riesgo de efectos adversos [Cates et al., 2009; Kim et al., 2017], ni tampoco para apoyar su eficacia como hipnótico [Coe & Hong, 2012], la prescripción de quetiapina para el tratamiento del insomnio se ha convertido en una práctica común. De acuerdo a ciertos investigadores [Castberg et al., 2017], dosis bajas en ancianos sí están asociadas a un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas.

Clozapina

De la Figura 2.2 puede inferirse que la clozapina es poco prescrita en comparación con la quetiapina. Esto se puede deber al temor de prescribir clozapina por los efectos adversos asociados a su uso [Cetin, 2014]. Sin embargo, un estudio finlandés [Tiihonen et al., 2009] con un seguimiento durante 11 años, demostró que la clozapina fue el fármaco que presentó el menor riesgo de muerte. Asimismo, este fármaco está asociado a menos tasas de abandono y a una mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente [Tiihonen et al., 2012]. En un metanálisis publicado en la revista The Lancet, donde se compararon 15 antipsicóticos y clozapina, esta última mostró superioridad tanto en la esquizofrenia resistente como en la no resistente [Kane & Corell, 2016].

En Uruguay, en el año 2014, se decide incluir, por parte de la Autoridad Sanitaria, a la clozapina dentro de la lista de escasos medicamentos a los cuales se les exige realizar farmacovigilancia activa. Pero nos podríamos preguntar ¿que nos conduce a realizar farmacovigilancia activa de este medicamento cuando un sinnúmero de medicamentos, y de marcas comerciales con las cuales convivimos diariamente, no es vigilado en el escenario clínico?

Estatinas

El colesterol ha sido, durante décadas el enemigo público número uno como factor clave de riesgo cardiovascular, lo que era debido a la aceptación plena y casi incondicional por parte de la comunidad científica de que las grasas de la dieta eran las únicas responsables del desarrollo de aterosclerosis. Poco a poco, el paradigma del colesterol va cambiando [Hamazaki et al., 2015]. Primero se aceptó que los triglicéridos plasmáticos pueden ser factores independientes del riesgo cardiovascular [Cullen, 2000]. Después se aceptó que el colesterol dietético no influye ni mucho

menos tanto como se suponía a los niveles plasmáticos y que las grasas saturadas podrían no ser tan perjudiciales como se decía. Al mismo tiempo, se evidencia que los carbohidratos tienen un papel mucho más importante que el que se les había asignado en un principio [Liu et al., 2000].

Los niveles considerados “saludables” de colesterol siguen bajando [The National Cholesterol Education Program, 2001] y millones de personas que hasta determinado momento estaban sanas pasan automáticamente a estar enfermas y a ser “posibles víctimas” de un accidente cardíaco. Cuanto más bajemos los niveles “normales” o “deseables” de colesterol, más personas, por lo demás sanas, recibirán las estatinas por parte de los médicos que sigan las “nuevas guías”. ¿Será que aún quizás sea pronto para absolver completamente al colesterol de todos sus pecados o habrá algo más?

A pesar de tener a millones de personas sanas con tratamientos crónicos con estatinas la enfermedad cardíaca sigue siendo la primera causa de mortalidad. Se nos plantea la siguiente interrogante: ¿Es realmente el nivel de colesterol total un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular? Algunos estudios ponen en duda esto [Ogushi et al., 2009; Sachdeva et al. 2009], otros no apoyan el tratamiento con estatinas para prevención primaria de accidentes cardiovasculares [de Lorgeril et al., 2010].

Un hecho realmente preocupante de acuerdo a una investigación realizada en Estados Unidos [Takehiro et al., 2014] es que el consumo de calorías y grasas ha aumentado entre los usuarios de estatinas a lo largo del tiempo, lo cual no fue así para los no usuarios. El aumento del índice de masa corporal fue más rápido para los usuarios de estatinas. ¿Serán los esfuerzos dirigidos al control dietético entre los usuarios de estatinas cada vez menos intensivos?

El conocimiento de los daños de las estatinas es escaso y muchos especialistas afirman que los efectos indeseables de las estatinas son muy inusuales. Sin embargo, el 28 de febrero de 2012 la FDA revisó las fichas técnicas de las estatinas y se incluyó una advertencia sobre la posibilidad de aparición de efectos adversos, generalmente no graves y reversibles (pérdida de memoria, confusión, etc.), un aumento de la glucemia y de los niveles de glucohemoglobina [FDA Drug Safety Communication, 2012].

Sin embargo, todavía queda mucho por aprender sobre el patrón de seguridad de las estatinas y sus posibles beneficios. Entonces ¿es necesario, efectivo y seguro tener además 14 marcas de atorvastatina de 20 mg en nuestro mercado? Seguimos demonizando el colesterol entonces...una pastilla al día... para todos los días de tu vida.

Ginkgo biloba

El Ginkgo biloba, árbol que muchos llaman un fósil vivo, es en la actualidad ampliamente usado y comercializado en occidente, siendo uno de los productos de herboristerías más vendidos a nivel mundial. Entre los beneficios que más se destacan

en esta parte del mundo está su supuesta capacidad para mejorar nuestra cognición, impedir el deterioro mental asociado a la edad y nada menos que ¡prevenir el Alzheimer! La interrogante mayor es con qué evidencia científica se contó al momento de registrar este producto, por señalar algo que tanto se reivindica a la hora de registrar un medicamento.

En 2009 una revisión Cochrane [Birks & Grimley, 2009] concluye que los beneficios del extracto de Ginkgo biloba en la demencia o en el deterioro cognitivo eran poco fiables. También en 2009 uno de los estudios más sólidos que se ha hecho sobre este tema concluyó que 120 mg diarios de extracto de Ginkgo biloba no lograban enlentecer el deterioro cognitivo de los adultos mayores involucrados en el estudio [Snitz et al., 2009]. Una investigación publicada en la revista *The Lancet Neurology* [Vellas et al., 2012], que tuvo un diseño semejante al anterior estudio, también concluyó que el extracto de Ginkgo biloba no lograba reducir el riesgo de progresión de la enfermedad de Alzheimer. Una revisión de estudios previos sobre este tema [Zhang et al., 2016], encontró que Ginkgo biloba mejoraba las habilidades cognitivas de personas con demencia, especialmente aquellas que tomaron dosis elevadas. Sin embargo, quizás haya que tener en cuenta que el Ginkgo puede interactuar con algunos medicamentos convencionales que el paciente estuviese ya tomando [Abad et al., 2010].

¿Qué evidencia sólida tenemos? En mi opinión, la única evidencia con la que contamos es que este árbol sobrevivió a la bomba de Hiroshima. Esto no es poco pero debemos ser más cautelosos a la hora de pensar que previene el Alzheimer.

Efavirenz

Una de las principales preocupaciones en el tratamiento con terapia antirretroviral es la aparición de reacciones adversas que podrían llevar al incumplimiento del tratamiento por parte del paciente y, por lo tanto, desarrollo de resistencia viral. El efavirenz está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). En un gran ensayo clínico [Staszewski et al., 1999], más del 50% de los pacientes tratados con regímenes basados en efavirenz experimentaron efectos en el Sistema Nervioso Central (SNC). Dado que sus efectos adversos son concentración-dependientes, es que se sugiere una administración diaria antes de acostarse de manera tal de minimizar aquellos que aparecen pocas horas después de la dosis, visto que la velocidad de absorción durante la noche es más lenta que durante el día. De esta forma la concentración máxima obtenida administrado en la noche sería menor que la obtenida si el medicamento fuera administrado durante la mañana [Vázquez et al., 2015].

Observando la Figura 2.1, llama la atención que en el mercado uruguayo exista una sola marca comercial de efavirenz, que precisamente es el medicamento Original. ¿Será esto debido a que el efavirenz es uno de los medicamentos que está en la lista

del decreto del año 2007 para realizar estudios de bioequivalencia, y por ello se dificulta demostrar la calidad de una copia? ¿O será que no es redituable tener más marcas comerciales de efavirenz ya que la población de pacientes a los cuales se les prescribe es pequeña? Pero, de acuerdo a lo comentado sobre los efectos adversos del efavirenz y a los objetivos sanitarios nacionales para el 2020 del Ministerio de Salud [Ministerio de Salud, 2015], ¿no sería la hora de plantearnos el desarrollo de una Tecnología Innovadora de efavirenz que minimizase los efectos adversos, independientemente de la hora del día en que se administre?

Ya hemos expuesto que los efectos secundarios del efavirenz se correlacionan con la concentración máxima alcanzada a las 2 o 3 horas luego de su administración. En la Figura 2.3 se observan las concentraciones plasmáticas medias versus tiempo de efavirenz (Original: medicamento Referencia) obtenidas en 12 voluntarios sanos luego de la administración de una dosis única de 600 mg de efavirenz. Puede observarse el agudo perfil que hace temer los efectos adversos posteriores a la dosis. Ya se están llevando a cabo estudios para lograr productos de liberación prolongada de efavirenz [Venkateswara & Krishnaveni, 2015].

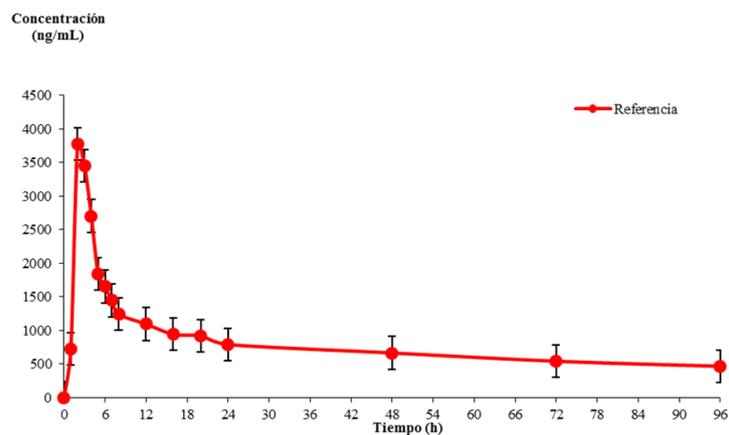


Figura 2.3 Concentración plasmática media *versus* tiempo de Efavirenz (\pm error estándar), registrada en el CEBIOBE sobre 12 sujetos sanos después de una dosis única de 600 mg de efavirenz.

Dado los antecedentes que Uruguay posee con el medicamento de fabricación nacional [Martín, 2012] conteniendo divalproato de sodio de liberación prolongada (DiDPA-LP®, Laboratorio Roemmers), donde se redujo la oscilación pico-valle para así conservar la eficacia del fármaco y evitar sus efectos no deseados [Vázquez et al., 2014], sería muy pertinente consolidar una estrategia innovadora en el mismo sentido, tanto para efavirenz como para otros fármacos que comparten el mismo problema.

Omeprazol

En la actualidad, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se encuentran entre los fármacos más prescritos y utilizados por la población mundial sin prescripción médica, siendo el omeprazol el fármaco más usado, a menudo a largo plazo y a dosis altas, y no necesariamente de acuerdo con las recomendaciones actuales. Como resultado de un tratamiento inadecuado, especialmente crónico, aumenta el riesgo de algunos efectos secundarios, así como los gastos en salud [Książczyński et al., 2015]. Por lo tanto, debe recomendarse un enfoque razonable de las indicaciones clínicas, la dosificación y el régimen de tratamiento en cada paciente individualizado.

En general, se considera que los IBP son fármacos seguros, aunque no están exentos de riesgos; en su utilización a largo plazo se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas, infecciones entéricas, neumonía, hipomagnesemia o déficit de hierro y vitamina B12, entre otros [Reimer & Bytzer, 2012; Roulet et al., 2012; Maldonado et al., 2015]. Es por ello que su uso a largo plazo sólo se recomienda en poblaciones y circunstancias clínicas concretas. Si a esto le sumamos que la calidad biofarmacéutica de la cantidad de marcas comerciales registradas en nuestro país no ha sido evaluada, se contribuye obviamente a la variabilidad de la respuesta clínica a tratamientos medicamentosos y por ende aumenta la probabilidad de que al cambiar de marca comercial en un tratamiento puedan experimentarse fallas terapéuticas o toxicidad.

Un estudio de disolución *in vitro* realizado con las marcas comerciales uruguayas registradas antes de 2008 de omeprazol 20 mg permitió detectar diferencias que muy probablemente acaben en serias inequivalencias terapéuticas [Buck et al., 2008]. En la actualidad tenemos 14 marcas comerciales de omeprazol 20 mg registradas en nuestro mercado, y se propone llevar a cabo una actualización del mencionado estudio en el CEBIOBE en el marco de una tesis de posgrado.

Gabapentina y pregabalina

El primero en comercializarse fue la gabapentina, que se autorizó en Estados Unidos para el tratamiento combinado de la epilepsia. Sin embargo, su uso fue extendiéndose a otras indicaciones promovidas por el laboratorio fabricante, como el tratamiento del dolor neuropático y nociceptivo, la profilaxis de la migraña o el trastorno bipolar, en las que podía generar mayores beneficios que en su indicación original como antiepiléptico. Ya en 2001, los datos de un estudio realizado en Estados Unidos indicaban que la gabapentina era el fármaco con mayor uso *off-label*: el 83% de su uso fue en indicaciones no aprobadas y solo en un 20% de esos casos existía alguna evidencia que avalaba su utilización [Radley et al., 2006].

Si bien en los últimos años, como se puede observar en la Figura 2.4, el número de marcas comerciales de gabapentina se ha estabilizado, el de pregabalina ha ido en aumento continuo desde su introducción en nuestro mercado. Los problemas que

sustentan el uso indebido de gabapentinoides todavía no se comprenden completamente [Chiappini & Schifano, 2016]. El uso de gabapentinoides en el manejo del dolor crónico es impulsado principalmente por el imperativo de tratar esta condición incapacitante, con una falta de buenas alternativas y la percepción de que estos fármacos son seguros. La evidencia emergente de la falta de efectividad parece haber tenido poco impacto en la práctica de prescripción [Ghinea et al., 2015], sino no se explica el número tan elevado de marcas comerciales de pregabalina.

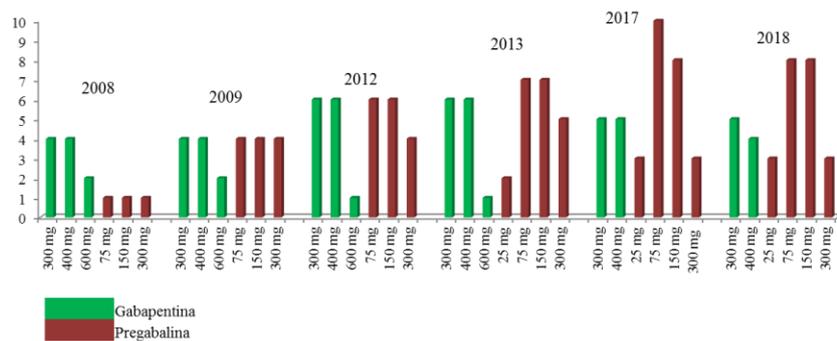


Figura 2.4 Evolución de las marcas comerciales de gabapentina y pregabalina a lo largo de los años según datos de los respectivos [Farmanuarios](#).

Con frecuencia, el uso *off-label* se realiza sin suficiente justificación científica, y supone un riesgo para el paciente y un costo para este y para el sistema sanitario, aunque en otras ocasiones se trata de una indicación razonable, basada en pruebas y respaldada por las guías de práctica clínica. La evidencia sugiere que los prescriptores pueden estar abogando por el uso de estos medicamentos *off-label* para evitar la prescripción de analgésicos opioides. Los usuarios de opioides informan que la pregabalina refuerza los efectos de los opioides y reduce los efectos indeseables de los síntomas de abstinencia, lo que hace que sea muy solicitada [Lyndon et al., 2017]. Los programas de tratamiento con opioides informaron que aproximadamente el 10% de los pacientes dieron positivo a la pregabalina, la mayoría de los cuales no recibieron este medicamento prescrito por un médico [Grosshans et al., 2013; McNamara et al., 2015]. El uso indebido de gabapentinoides y opioides es particularmente preocupante porque las dosis altas de pregabalina pueden exagerar la depresión respiratoria que se observa con el uso de opioides [Lyndon et al., 2017].

Una mayor disponibilidad de marcas nos puede estar mostrando un mayor desvío del uso de gabapentina y pregabalina. Los prescriptores deben conocer la evidencia clínica muy limitada para el uso de la gabapentina y la pregabalina fuera de sus indicaciones autorizadas, así como su capacidad para causar daño. En la mayoría de

indicaciones *off-label*, la gabapentina y la pregabalina no son los fármacos de elección [Spence, 2013]. Se debería reservar su uso para cuando el tratamiento de primera línea esté contraindicado o sea ineficaz.

Fenitoína

Este fármaco es introducido en la discusión ya que representa un buen ejemplo de lo que ha sucedido con la implementación del Decreto de Intercambiabilidad de Medicamentos.

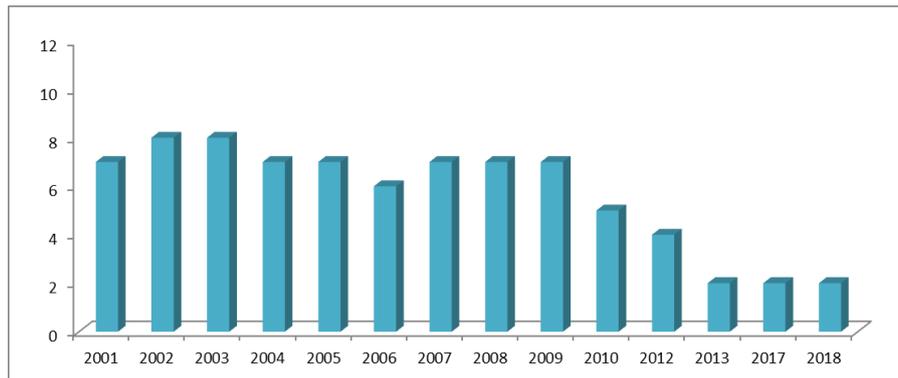


Figura 2.5 Evolución del número de marcas de Fenitoína de 100 mg para administración oral de acuerdo a datos de los respectivos [Farmanuarios](#)

La Figura 2.5 muestra la evolución de la cantidad de marcas de fenitoína desde 2001. Es de destacar que este fármaco estaba en el listado de fármacos con prioridad para ser evaluados tanto *in vitro* como *in vivo*, según el Decreto 12/2007 del Ministerio de Salud Pública y así poder demostrar la equivalencia biofarmacéutica entre las distintas marcas. Sin embargo, los laboratorios que comercializaban el producto fueron eximidos de realizar estudios de bioequivalencia por parte de la Autoridad Sanitaria y el estudio se sustituyó por uno de vigilancia activa de las distintas marcas en el escenario clínico. Lo interesante es observar cómo después de promulgado el decreto fueron disminuyendo el número de productos registrados y en el año 2012, año en el cual se exigió el estudio de vigilancia en la práctica clínica, sólo dos marcas comerciales quedaron firmes en nuestro país, sometiéndose al estudio de farmacovigilancia activa.

¿Qué pasaría si se exigiera efectivamente el estudio de bioequivalencia para mantener un registro sanitario o para admitir la de un nuevo Similar? ¿Disminuirían las ofertas del mercado?

Fármacos para el tratamiento de problemas cardiovasculares

Las Enfermedades no transmisibles son la principal causa de muerte en el Uruguay. La OMS considera como Enfermedades no transmisibles prevalentes las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias [OMS, 2013]. Parecía entonces que la cantidad de marcas comerciales de carvedilol y enalapril que se mostró en la Figura 1 acompañaría la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares.

Y quizás se mantenga este número elevado de marcas o se incremente para algunos fármacos de acuerdo a nuevas guías de práctica clínica que van surgiendo. Podemos citar a la hipertensión arterial como ejemplo de sobrediagnóstico, y quizás de sobretratamiento. El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* acaban de publicar una nueva Guía de la Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial [Whelton et al., 2017]. En esta Guía bajan el umbral diagnóstico de hipertensión arterial a 130/80 o sea que sólo serán consideradas “normales” las personas con una presión arterial por debajo de 130/80. ¿Se invocará a tratamientos no farmacológicos, o será más fácil ya empezar con una pastilla?

Conclusiones y Reflexiones finales

De acuerdo al análisis realizado durante el capítulo, el número de marcas comerciales registradas en nuestro país, nos estaría mostrando una tendencia de uso y prescripción de los distintos fármacos.

El buen uso de los medicamentos comienza por su correcta indicación. Los fármacos utilizados en situaciones en las que no están indicados suponen un gasto innecesario, pueden ser fuente de iatrogenia, fomentan la medicalización, y todo ello sin aportar ningún beneficio.

Manejar un pequeño número de marcas comerciales (de un mismo ingrediente activo con la misma dosis), con datos sólidos sobre su calidad biofarmacéutica y su eficacia y seguridad contribuiría a evitar que aparezcan efectos adversos ya sea por fallas terapéuticas o toxicidad.

El estudio del comportamiento de muchos medicamentos en la práctica clínica nos podría dar ideas para el desarrollo de innovaciones tecnológicas como fue el ejemplo citado de efavirenz.

Finalmente, me atrevo a decir que están las capacidades instaladas en nuestro país para cambiar esta realidad. Por lo tanto, es hora de contar con el apoyo necesario para llevarlo a cabo.

Referencias

Abad M., Bedoya L., Bermejo P., 2010. An Update on Drug Interactions with the Herbal Medicine Ginkgo biloba. *Current Drug Metabolism* 11:171-181

Birks J., Grimley E.J., 2009. There is no convincing evidence that Ginkgo biloba is efficacious for dementia and cognitive impairment. *Cochrane*.

http://www.cochrane.org/CD003120/DEMENTIA_there-is-no-convincing-evidence-that-ginkgo-biloba-is-efficacious-for-dementia-and-cognitive-impairment

Brett J., 2015. Concerns about quetiapine. *Australian Prescriber* 38:188-190

Buck M., Fagiolino P., Vázquez M., Martín O., Sela F., Fagiolino A., Hiriart M., 2008. Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro. *Revista de la OFIL* 18:43-50

Carton L., Cottencin O., Lapeyre M., Geoffroy P., Favre J., Simon N., Bordet R., Rolland B., 2015. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Current Pharmaceutical Design* 21 (23): 3280-3297

Castberg I., Westin A.A., Skogvoll E., Spigset O., 2017. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 136(5):455-464

Cates M.E., Jackson C.W., Feldman J.M., Stimmel A.E., Woolley T.W., 2009. Metabolic consequences of using low dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients. *Community Mental Health Journal* 45:251-254

Cetin M., 2014. Clozapinofobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 24(4): 295-301

Coe H.V., Hong I.S., 2012. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Annals of Pharmacotherapy* 46:718-722

Cullen P., 2000. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *The American Journal of Cardiology* 86(9):943-949

Chiappini S., Schifano F., 2016. A decade of gabapentinoid misuse: an analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' database. *CNS Drugs* 30: 647-654

Chow E., Zangeneh A., Akintan O., Chow-Tungs E., Eppel A., Boylan K., 2017. Prescribing practices of quetiapine for insomnia at a tertiary care inpatient child and adolescent psychiatry unit: a continuous quality improvement project. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 26 (2):98-103

de Lorgeril M., Salen P., Abramson J., Dodin S., Hamazaki T., Kostucki W., Okuyama H., Pavy B., Rabaesus M., 2010. Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy: a critical Reappraisal. *Archives of Internal Medicine* 170(12):1032-1036

Duncan D., Cooke L., Symonds C., Gardner D., Pringsheim T., 2017. Quetiapine use in adults in the community: a population-based study in Alberta, Canada. *BMJ Open*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010861>

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497

Farmanuario. Guía Farmacológica y Terapéutica que incluye la totalidad de los principios activos y presentaciones comerciales de los medicamentos disponibles en el país. Contacto: farmanuario@farmanuario.com

FDA Drug Safety Communication, 2012. Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>

Ghinea N., Lipworth W., Kerridge I., 2015. Evidence, regulation and ‘rational’ prescribing: the case of gabapentin for neuropathic pain. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 21: 28-33.

Grosshans M., Lemenager T., Vollmert C., Kaemmerer N., Schreiner R., Mutschler J., Wagner X., Kiefer F., Hermann D., 2013. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 69: 2021-2025

Hamazaki T., Okuyama H., Ogushi Y., Hama R., 2015. Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-examination of the Cholesterol Issue in Japan. *Annals of Nutrition and Metabolism* 66 Suppl 4:1-116

Kane J.M., Correll C.U., 2016. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 73(3):187-188

Kim S., Lee G., Kim E., Jung H., Chang J., 2017. Quetiapine misuse and abuse: is it an atypical paradigm of drug seeking behavior? *Journal of Research in Pharmacy Practice* 6:12-15

Książczyńska D., Szeląg A., Paradowski L., 2015. Overuse of proton pump inhibitors. *Polish Archives of Internal Medicine* 125(4):289-298

Liu S., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B., Franz M., Sampson L., Hennekens C.H., Manson J.E., 2000. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake,

and risk of coronary heart disease in US women. *American Journal of Clinical Nutrition* 71(6):1455-1461

Lyndon A., Audrey S., Wells C., Burnell E.S., Ingle S., Hill R., Hickman M., Henderson G., 2017. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction* 112: 1580-1589

Maldonado C., de Mello N., Fagiolino P., Vázquez M., 2015. Safe use of a daily 20-mg dose of omeprazole in order to avoid hypomagnesemia. *International Journal of Pharmacy* 5(2): 315-321

Martín O., 2012. *Tesis de Doctorado en Química (Dirección de Tesis: P. Fagiolino)*. Desarrollo de medicamentos de liberación prolongada: agente activo ácido valproico. *Convenio Específico Fundaquim-Laboratorio Athena, medicamento DiDPA-LP® (actualmente propiedad de Laboratorio Roemmers)*

McNamara S., Stokes S., Kilduff R., Shine A., 2015. Pregabalin abuse amongst opioid substitution treatment patients. *Irish Medical Journal* 108: 309-310

Ministerio de Salud Pública, 2007. Intercambiabilidad de Medicamentos Decreto N° 12/007.

Ministerio de Salud, 2015. Objetivos Sanitarios 2020.

<http://www.msp.gub.uy/noticia/presentaci%C3%B3n-de-objetivos-sanitarios-nacionales-2020>

Ministerio de Salud Pública, 2016. Intercambiabilidad de Medicamentos. Decreto N° 87/016

Ogushi Y., Hamazaki T., Kirihara Y., 2009. Blood Cholesterol as a Good Marker of Health in Japan. *World Review of Nutrition and Dietetics* 100:63-70

OMS, 2013. Plan de Acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. *Publicaciones OMS*

Pringsheim T., Gardner D.M., 2014. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *Canadian Medical Association Journal Open* 2(4): E225-E23

Radley D.C., Finkelstein S.N., Stafford R.S., 2006. Off-label prescribing among office-based physicians. *Archives of Internal Medicine* 166:1021-1026

Reimer C., Bytzer P., 2012. Adverse events associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Ugeskrift for laeger* 174:2289-2293

Roulet L., Vernaz N., Giostra E. Gasche Y. Desmeules J., 2012. Adverse effects of proton pump inhibitors: should we worry about long-term exposure? *La Revue de Médecine Interne* 33(8):439-445

Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., Labresh K.A., Smith S.C., Dai D., Hernandez A., Fonarow G.C., 2009. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get with the Guidelines. *American Heart Journal* 157:111-117

Spence D., 2013. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. *BMJ* 347:f6747

Snitz B.E., O'Meara E.S., Carlson M.C., Arnold A.M., Ives D.G., Rapp S.R., Saxton J., Lopez O.L., Dunn L.O., Sink K.M., DeKosky S.T., 2009. Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for Preventing Cognitive Decline in Older Adults: A Randomized Trial. *JAMA* 302(24):2663-2670

Staszewski S., Morales-Ramirez J., Tashima K.T., Rachlis A., Skiest D., Stanford J., Stryker R., Johnson P., Labriola D.F., Farina D., Manion D.J., Ruiz N.M., 1999. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *The New England Journal of Medicine* 341(25):1865-1873

Sugiyama T., Tsugawa Y., Tseng C. H., Kobayashi Y., Shapiro M. F., 2014. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: gluttony in the time of statins? *JAMA Internal Medicine* 174(7):1038-1045

Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K., Klaukka T., Niskanen L., Tanskanen A., Haukka J., 2009. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet* 374(9690):620-627

Tiihonen J., Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P., 2012. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 69(5):476-483

Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., Olmos I., Ibarra M., Alvariza S., Guevara N., Magallanes L., Olano I., 2014. Hyperammonemia Associated with Valproic Acid Concentrations. *BioMed Research International* volume 2014, article ID 217269, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/217269>

Vázquez M., Fagiolino P., Ibarra M., Magallanes L., 2015. Safety assessment of efavirenz after a single-dose bioequivalence study: a trend to correlate central nervous system effect and plasma concentration. *International Journal of Pharmacy* 5(1):46-52

Vellas B., Coley N., Ousset P.J., Berrut G., Dartigues J.F., Dubois B., Grandjean H., Pasquier F., Piette F., Robert P., Touchon J., Garnier P., Mathiex-Fortunet H.,

Andrieu S., GuidAge Study Group., 2012. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 11(10):851-859

Venkateswara R.B., Krishnaveni K., 2015. Formulation and evaluation of efavirenz microspheres. *Der Pharmacia Lettre* 7 (6):1-9

Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., et al., 2017. ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 13; 24430

Zhang H.F., Huang L.B., Zhong Y.B., Zhou Q.H., Wang H.L., Zheng G.Q., Lin Y., 2016. An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience* 8: 276

Capítulo 3 BREVE SÍNTESIS DEL DESARROLLO INDUSTRIAL FARMACÉUTICO EN URUGUAY

Dr. QF Omar Martín

Profesor Libre de la Universidad de la República. Ex – Profesor Agregado de Farmacotecnia. Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química – Universidad de la República

A comienzos del siglo XX se preparaban muchos medicamentos en las farmacias con activos mayoritariamente de origen natural. El Químico Farmacéutico, haciendo sus preparados, se complementaba con los profesionales de la medicina, cumpliendo un importante papel en el ámbito de la salud pública.

En los años 50' ya existían laboratorios farmacéuticos con espíritu innovador que desarrollaban los más variados medicamentos, desde formas sólidas que combinaban diversos activos a sueros. En estos ámbitos se destacaban investigadores provistos de tecnologías de última generación para su época y de actualizadas bibliotecas. No menos importante fue también el aporte que estos investigadores brindaron a la Academia, interaccionando fuertemente con la misma.

A mitad del siglo veinte, dados los avances de la Química Orgánica y de la Farmacoquímica, comienzan a predominar los fármacos de síntesis sobre los productos activos de origen natural. En esos tiempos prestigiosas empresas extranjeras instalan plantas de producción en el Uruguay, contando con instalaciones y tecnologías que no diferían mayormente de las que dichas empresas tenían en los países de la metrópolis.

Por los años 60' ya está instalado el concepto de control de calidad de ingredientes y producto terminado. Existían variadas empresas, extranjeras y nacionales, que proveían de productos activos y excipientes a muchos laboratorios la plaza. Tanto las citadas empresas como los laboratorios productores de medicamentos, comenzaban tíbicamente a verificar la calidad de las materias primas que proveían o consumían.

En 1969 se gesta la creación de la Comisión de Control de Calidad del Medicamento a partir de la firma de un convenio entre el Ministerio de Salud Pública (MSP), la Asociación de Laboratorios Nacionales (ALN), la Cámara de Especialidades Farmacéuticas (CEFA) y otros laboratorios. El acuerdo es homologado por el MSP Decreto N°232/970. Esta comisión analizará por muestreo, denuncias y seguimiento de Farmacovigilancia por parte del Ministerio de Salud Pública.

Si bien la misma constituye un avance importante en el control de los medicamentos que eran provistos a la plaza, obligando a los laboratorios a realizar controles mucho más estrictos respecto a los que practicaban hasta ese momento, todavía faltaba mucho

tiempo para que se llegue a exigir el control estricto y sistemático de cada lote de producción elaborado por cada empresa.

Por los años 70 los laboratorios nacionales comienzan a registrar imitaciones de medicamentos de los laboratorios extranjeros, empleando formulaciones semejantes y a veces idénticas a las de los innovadores. Se supone que las copias tienen los mismos efectos farmacológicos que los productos innovadores. Lo mismo piensa la autoridad sanitaria. Se pensaba que una formulación semejante sumada a un proceso de elaboración básicamente similar conduciría a un producto de idéntica performance farmacológica lo cual el tiempo demostraría que tal razonamiento no era correcto. Eran tiempos en que nacía la Farmacocinética como Ciencia Farmacéutica. Si bien en esos tiempos, los laboratorios nacionales mejoran sus tecnologías, no se puede decir que practiquen la innovación.

Por los 80' aparece el concepto de Aseguramiento de la Calidad el cual viene de la mano de notables avances de la tecnología analítica tales como los ensayos de disolución y la universalización de la cromatografía como criterio separativo para determinación de pureza, sustancias relacionadas, etc.

En la década de los 90, se va afianzando cada vez más el concepto de la Estabilidad de los medicamentos, que llevará al compromiso de realizar estudios de estabilidad según rigurosos protocolos de alcance mundial. La autoridad sanitaria comienza a exigir los mencionados estudios a los productores de medicamentos ya en las de solicitudes de registro de venta.

Aproximadamente en la misma década citada en el párrafo anterior, comienzan a cerrar sus puertas las plantas de producción de laboratorios internacionales. Seguramente han comprobado que sus instalaciones de ultramar ya no cumplen con las normas que sí cumplen en sus países de origen. Posiblemente, debido a la pequeñez del mercado, estiman que no vale la pena actualizar sus plantas de producción ni construir nuevas plantas más modernas. Concomitantemente se afianzan los laboratorios nacionales, los cuales, poco a poco llegan a superar a los extranjeros en número de trabajadores y en ventas de unidades. Por otra parte mejoran notablemente su tecnología debido en gran parte a las exigencias de la autoridad sanitaria. Un hecho a destacar de no poca importancia es que en estos tiempos los laboratorios nacionales comienzan a exportar aunque sea tímidamente.

También, dadas las crecientes exigencias de las autoridades sanitarias y del propio mercado, se han visto forzados a establecer Departamentos de Desarrollo para lanzar nuevos medicamentos o corregir viejos productos.

Al presente, los laboratorios nacionales deberían plantearse la demostración de biodisponibilidad para sus productos, el desarrollo de genuinos genéricos, así como también el desarrollo de medicamentos innovadores que signifiquen nuevas alternativas terapéuticas.

Es ya harto conocido por parte de profesionales de la salud y de los propios pacientes, el hecho de que medicamentos de distintos laboratorios conteniendo el mismo fármaco activo, no producen el mismo efecto terapéutico.

Los estudios de Biodisponibilidad podrán sin duda mejorar notablemente la situación. La demostración de Bioequivalencia permitiría además la intercambiabilidad de los medicamentos que contienen el mismo fármaco, lo cual daría a los médicos gran seguridad en la prescripción y a los pacientes mayor tranquilidad y seguridad. Otra ventaja sin duda sería la jerarquización de los medicamento ante las posibilidades de exportación a otros países. ¿Son válidas en otros países la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia demostradas en nuestro país? En algunos podría que sí, en otros sabemos que no. Pero esto es parte de la negociación política y comercial que debe darse entre los países.

Se podrán optimizar formulaciones obsoletas o defectuosas, llevándolas a nuevos productos robustos, en lo que refiere a atributos físicos, químicos y lo que es más importante, biofarmacéuticos y farmacocinéticos, adecuados a las reivindicaciones que se esgrimían para el producto original y que demostradamente no se cumplían. Copiar sí, ¡pero copiar bien! En todo el mundo avanzan los genéricos y entendemos que es hora de que también en Uruguay trabajemos para lograrlos. Podrán ser desarrollados por la industria nacional la cual tendrá todo el apoyo posible y necesario de parte de la Academia.

Mejoramiento de formulaciones de formas farmacéuticas conteniendo fármacos ya conocidos, que demuestren ser más eficaces en cuanto a mejor Biodisponibilidad y/o disminución de efectos secundarios. Desarrollo de formas farmacéuticas conteniendo nuevas dosis respecto a las habituales demostrando ventajas terapéuticas. Desarrollo de formas farmacéuticas de liberación modificada que permitan un mejor acceso de los fármacos a los sitios de acción. Se podrán corregir así problemas de altos picos iniciales de liberación que sobrepasan la concentración mínima tóxica. Desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, previa determinación precisa del tramo del tracto gastrointestinal donde se desea que el producto activo sea liberado.

Entendemos que muchos laboratorios nacionales están en condiciones de innovar, teniendo en cuenta las notables mejoras que han experimentado en los últimos 10 o 20 años. Ya todos tienen claro que el desarrollo de cualquier especialidad exige partir de ingredientes rigurosamente controlados, diseñar procesos de elaboración adecuados, controlar estrictamente impurezas y productos relacionados, tanto en activos como en los productos terminados y..., ya todos saben que la certeza de que un medicamento cumpla con su objetivo terapéutico implica establecer previamente su Biodisponibilidad y eventualmente su Bioequivalencia si se tratara de asemejarse a un producto ya conocido.

En los últimos 20 años muchas instituciones públicas y privadas han mejorado notablemente su status quo en lo que respecta a su equipamiento científico. Eso les ha permitido notables avances académicos que se han plasmado en la publicación de trabajos científicos de gran porte en revistas de prestigio internacional.

Entre las citadas instituciones se encuentra la Facultad de Química, la cual cuenta con destacados docentes que aparte de tener una excelente performance como investigadores, prestan invalorable ayuda a los laboratorios productores de medicamentos, en los exigentes tiempos actuales de los Rayos X, los polimorfos, la Resonancia Magnética y el diseño experimental y..., la Bioequivalencia.

Capítulo 4 MEDICAMENTOS DE CALIDAD

Dr. QF Pietro Fagiolino

Profesor Titular de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas – Facultad de Química

Director del Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos – Universidad de la República

La calidad de un producto se expresa a través del conjunto de propiedades que permiten apreciarlo como igual, mejor o peor que los restantes de su especie. En el caso de medicamentos, la calificación de igual o mejor serían imperativos éticos que deberían guiar su producción y comercialización. Sin embargo, existen casos de medicamentos con calidad inaceptable que están aún hoy día a disposición de la población. No podemos analizar la situación en Uruguay si primero no acordamos el alcance del concepto “calidad aceptable”.

Hemos publicado recientemente un artículo [[Fagiolino et al., 2018](#)] donde se vierten elementos que permiten comprender cabalmente su significado. A los efectos de alcanzar un entendimiento rápido diremos que tales medicamentos son de calidad cuando se alcanza el objetivo terapéutico de modo reproducible con el mayor grado de satisfacción. Para calificarlo de aceptable recurrimos a una comparación ineludible, y es con aquel de su especie que ya dio satisfacción destacable (medicamento de Referencia). El término “de su especie” circunscribe la comparación al conjunto de medicamentos que contienen el mismo ingrediente activo. La calidad entonces es aceptable cuando se alcanza igualdad o similitud de rendimiento entre el medicamento de ensayo (Test) y la Referencia. Esa misma comparación puede también establecer juicios de peor o mejor. El punto a acordar es justamente no admitir medicamentos peores, solamente aceptar iguales o mejores a uno ya existente y debidamente acreditado. Acordar tanto el concepto como su método de certificación es el paso necesario para que la calidad nos transporte hacia objetivos superiores de prosperidad y bienestar social.

El fármaco contenido en tales medicamentos debe necesariamente salir de él y penetrar en el paciente hasta alcanzar los sitios donde ejercer su acción. Tras la acción del fármaco, se producen los efectos que permitirán valorar la satisfacción del tratamiento emprendido. Por lo tanto, no habría otra forma de entender la calidad si no fuese a través de la respuesta clínica producida tras la administración del medicamento. ¿Es suficiente la valoración que cada paciente haga de su estado sanitario, o la valoración que un médico realice según su mejor saber y entender de la respuesta observada? ¿No hay otra forma de certificar la calidad, más universal y menos atada al parecer individual de quien recibe el medicamento o de quien lo indica? Si se analiza desde la perspectiva de satisfacción al consumidor sería muy atinente y democrático el procedimiento, aunque impráctico ya que el veredicto

debería otorgarse antes de autorizar su comercialización y por tanto no habría respuestas clínicas que valorar hasta tanto no se administre a pacientes. Por otro lado, si así se procediera no habría cuantificación del grado de satisfacción, tan solo satisfecho o no satisfecho. ¿Qué porcentaje de satisfechos daría cuenta de una calidad aceptable? ¿A qué dosis se logró satisfacer las necesidades terapéuticas en cada paciente con igual extensión que lo hizo el medicamento de referencia? Muchas interrogantes sin respuestas, y alto riesgo para aquellos pacientes donde el medicamento Test no lograra satisfacer su demanda sanitaria. En suma, el procedimiento carece de suficiente practicidad y precisión como para certificar la calidad del medicamento.

Biodisponibilidad y Bioequivalencia

La secuencia que se mencionó en cierto pasaje de la sección previa nos da la pauta de cómo entender el modo por el cual un medicamento llega a provocar los efectos buscados, e incluso los no buscados y a veces tóxicos. Si no hay dosis administrada no habrá concentración de fármaco en los tejidos del paciente, si no hay concentración en el tejido donde se encuentran los sitios de acción terapéutica, y donde se encuentran los sitios de acción tóxica, no habrá efectos terapéuticos, ni tóxicos. Si las concentraciones aumentan, las intensidades de los efectos también, hasta un cierto punto a partir del cual más concentración no se asocia con más de alguno de sus efectos, y siguiendo hasta la máxima progresión de dosis con ninguno de ellos. Estos principios son la base de la terapéutica. Los fármacos además se biotransforman produciendo en ciertos casos metabolitos que también son activos, incluso podrían ser los únicos y verdaderos responsables de los efectos. Pero dado que el origen del fenómeno terapéutico está en la dosis administrada, la cuantificación del fármaco en sangre no solo anticipa lo que ocurrirá después en los diferentes tejidos, sino además registra lo que desde el medicamento logró ingresar al medio interno del individuo. Esta cuantificación permite comparar los diferentes medicamentos que contienen el mismo fármaco (bioequivalencia), tanto respecto a la cantidad y velocidad con que se absorbe (biodisponibilidad), como respecto a las potenciales acciones que éste o sus metabolitos ejercerán sobre el individuo (pronóstico de equivalencia terapéutica).

Estos argumentos han sido la principal razón por la cual hoy día la aceptable calidad de un medicamento se evalúa a nivel mundial mediante ensayos de bioequivalencia. Para medir concentraciones no se requiere que el individuo participante de tales ensayos esté enfermo, lo importante es que la muestra de individuos del ensayo sea representativo de la población del país, o región, a la cual se destinará el medicamento. Pero si alguna duda referida a diferentes capacidades de absorción entre individuos sanos e individuos enfermos existiera, el medicamento de aceptable calidad se somete luego a una farmacovigilancia post-comercialización, como cualquier medicamento original una vez que ingresa por primera vez al mercado. Si ocurriera cualquier problema de seguridad o efectividad durante este período de utilización, se tomarían

las mismas acciones correctivas o punitivas (retiro del mercado) tanto para el caso de medicamento Bioequivalente como de medicamento Original.

Establecida así la estrategia para una aceptable calidad (igual a la Referencia) se deduce una razonable forma de transitar hacia la producción de una mejor calidad entre aquellos medicamentos de la misma especie. Este camino conduce a la obtención de un Innovador tecnológico, el cual hace un mejor aprovechamiento del fármaco, dotándolo de diferentes virtudes que redundarán en ventajas terapéuticas: una mayor biodisponibilidad, un más rápido efecto, un aumento del efecto, una reducción de efectos adversos, una más fácil adaptación posológica, etc. Con diferentes nombres aparecieron en el mercado innovaciones tecnológicas, unas que aceleraron la liberación de la molécula desde el medicamento, otras que la enlentecieron y prolongaron en el tiempo, otras que la brindaron en el preciso momento que se requería aun cuando se hubiese administrado antes el medicamento, otras que aumentaron la cantidad absorbida y disminuyeron la variabilidad de tal absorción. En todos los casos podría mencionarse un nombre que los identifica como diferentes: medicamentos de liberación modificada. Es decir, medicamentos que modifican la manera con que se viene liberando el fármaco desde aquellos productos actualmente en el mercado.

Mediante este tipo de ensayos se puede demostrar que la biodisponibilidad del Innovador tecnológico es diferente, ya sea por cantidad como por velocidad, y así confirmar que se ha elaborado intencionadamente un medicamento bioinequivalente a la Referencia, con el objetivo de provocar en el paciente un beneficio terapéutico. Cumplido el requisito de una diferente biodisponibilidad corresponde luego demostrar que tal diferencia produce el beneficio buscado. Si no se hubiese comprobado en individuos sanos la pretendida modificación del patrón de entrega de fármaco, no tendría sentido llevar a cabo un ensayo que demuestre en pacientes un cambio del perfil clínico, ya que solo una alteración de lo primero podría inducir lo segundo. El éxito del proyecto comienza entonces a construirse tras la comprobación de un cambio en biodisponibilidad.

Por eso es tan importante para una sociedad cultivar la lógica de la bioequivalencia, dado que no solo disminuirá el abanico de respuestas clínicas de los medicamentos Similares (Bioequivalentes y Original), sino que además abrirá las puertas hacia la innovación con medicamentos de mejor calidad.

Disolución de medicamentos

Los fármacos en su estado sólido, sea incluido en medicamentos también sólidos (comprimidos, granulados, polvos) o en medicamentos líquidos (suspensiones), no son capaces de ingresar al interior del organismo de manera eficiente. Para ello necesitan dispersarse al máximo en los fluidos corporales (disolverse), de modo que puedan permear las diferentes membranas que se interponen a su paso, en primer lugar

para absorberse, y finalmente distribuirse hacia los diferentes tejidos. Por ello están muy ligados los conceptos de disolución y de biodisponibilidad. Si el medicamento libera al fármaco en el lugar adecuado y ya disuelto, éste tendrá gran chance de absorberse, y así su biodisponibilidad podrá resultar completa, dependiendo de si las propiedades fisicoquímicas de la molécula disuelta permiten repartirla de manera eficiente hacia las membranas que tapizan el tracto digestivo, en el caso de la administración oral del medicamento.

Un capítulo trascendente en el desarrollo de medicamentos lo constituye el tema de las correlaciones *in vitro* – *in vivo* (IVIV), estudiando las mejores condiciones para ensayar la disolución en el laboratorio (*in vitro*) de modo tal de predecir la absorción en el individuo (*in vivo*) [Díaz de León – Ortega & Fotaki, 2018]. No hace otra cosa que reproducir lo más fehacientemente posible la disolución *in vivo*, es decir en los sitios donde se depositará la dosis del medicamento. Es así que las normas farmacopeicas, las cuales establecen las características de un correcto medicamento, fueron incluyendo a lo largo de los últimos 40 años la cumplimentación de estándares de calidad en base a parámetros de disolución *in vitro* (basta consultar las farmacopeas Norteamericana [USP] o las de los diferentes países de la Unión Europea). Hoy se suele emplear el término “calidad farmacéutica” a aquellas propiedades cumplidas por el medicamento siguiendo los lineamientos de las farmacopeas oficiales.

Si bien este fue un paso trascendente en la historia farmacéutica, paradójicamente se transformó en el principal escollo para el desarrollo de la industria farmacéutica, sea productora de Similares, de Genéricos (Similares con bioequivalencia comprobada), y obviamente de Innovadores tecnológicos, especialmente en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Y buena parte de la culpa la comparte la academia, que no fue capaz de enseñar correctamente el significado de este trascendente tema a las múltiples generaciones de estudiantes que pasaron por las aulas universitarias. Si bien a nivel mundial las correlaciones IVIV han tenido un gran desarrollo, aún no se ha comprendido cabalmente los fenómenos intrínsecos de la disolución *in vivo* de los fármacos, ni de su posterior absorción. Dado que forma parte del éxito industrial en el desarrollo de Genéricos y de Innovadores, es un capítulo de la ciencia farmacéutica que se guarda con mucho recelo por parte de la Industria Farmacéutica de investigación. Aun cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha pautado la forma de inferir la absorción *in vivo* a partir de la disolución *in vitro*, los medios de disolución propuestos [WHO, 2015] distan bastante de las verdaderas condiciones fisiológicas que ofrece el cuerpo humano para la disolución de los medicamentos [Fotaki & Vertzoni, 2010]. Al menos la OMS presenta la secuencia de 3 medios de disolución (con pHs 1.2 – 4.5 – 6.8) que tratan de emular las condiciones del tracto digestivo en 3 importantes secciones: estómago – duodeno – yeyuno, aspecto que aún no se contempla como ensayo de rutina en la USP. No necesariamente el pH estomacal es tan ácido como se prevé, sino que dependiendo de las características fisicoquímicas que presente la formulación, las características fisiológicas que muestre el paciente al

momento de recibir la dosis, o la forma como se ingiere el medicamento (con agua, con bebidas ácidas o alcalinas, con comidas de muy variada composición) el pH eventualmente ácido de los pocos mililitros de jugo gástrico alojado en el estómago en condiciones de ayuno (aproximadamente 25 mL) podría modificarse severamente cuando ingresa el volumen habitual de la bebida que transporta la dosis (200 mL).

Porqué decimos que constituyó un obstáculo para el desarrollo de nuestra Industria Farmacéutica de producción nacional el concepto de la calidad farmacéutica, porque cumplimentado este requisito se alega que los productos que fabrica son de calidad, aun cuando se desconozca si son bioequivalentes a una Referencia, o si no lo fueran, pudieran aspirar a considerarse verdaderas innovaciones tecnológicas, o quizás poseer algún atributo que les merezca algún destaque en la terapéutica. Se verá en el siguiente capítulo de este libro un ejemplo de lo que estamos diciendo.

Porqué hemos quedado atrapados en ese conformismo que inmoviliza y no permite copiar correctamente una Referencia (algunos de los muy pocos ensayos de bioequivalencia realizados en Uruguay no conformaron los estándares requeridos para ser declarados tales Similares como bioequivalentes), y menos aún intentar la fabricación de un Innovador tecnológico. Por la simple razón de que no se ha dado el salto cultural de ensayar la biodisponibilidad en seres humanos, y por lo tanto no se ha podido avanzar en la conformación de un cuerpo de evidencias que enriquezca el conocimiento de las correlaciones IVIV. Un país que no investiga en este campo está condenando a su Industria Farmacéutica no solo a un estancamiento, sino quizás a la paulatina desaparición como fuerza canalizadora de los recursos humanos que se forman al más alto nivel universitario, perdiendo así la oportunidad de agregar valor a su producción de medicamentos. Solo un cambio de timón con fuerte inversión para realizar ensayos de biodisponibilidad / bioequivalencia, y así profundizar el conocimiento de las correlaciones IVIV podrían dotar de fortalezas al parque industrial hoy día disponible en Uruguay.

Evidencias sobre la calidad de los medicamentos del mercado local

Estrictamente hablando de medicamentos bioequivalentes, el Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos de la Universidad de la República [CEBIOBE, 2007] no dispone de una información completa, tan solo de aquellos productos que sí superaron con éxito la prueba de bioequivalencia llevada a cabo en sus dependencias: Lamivudina 150 mg – Servimedica; Abacavir 300 mg – Servimedica; Lamivudina 150 mg + Ziduvudina 300 mg – Servimedica; Nevirapina 200 mg – Servimedica; Ciclosporina 100 mg microemulsión en cápsulas de gelatina blanda, Sigmasporin Microoral® – Libra.

Estudios de biodisponibilidad llevados a cabo en el CEBIOBE permitieron lanzar al mercado auténticos Innovadores tecnológicos de producción nacional: 1) Divalproato de Sodio de liberación prolongada DiDPA-LP® desarrollado mediante convenio entre

la Facultad de Química y el Laboratorio Athena, actualmente propiedad del Laboratorio Roemmers; 2) Ketoprofeno en bicapa [75 mg liberación inmediata + 75 mg liberación prolongada] Bi-Ketofen® desarrollado por el Laboratorio Roemmers.

En el marco de estudios de farmacovigilancia activa llevados a cabo por el CEBIOBE se ha podido inferir que las marcas Antepil® (Fármaco Uruguayo) y Comitoína® (Roemmers) serían bioequivalentes entre sí, aun cuando no se hubiesen comparado contra ninguna referencia internacional [Guevara et al., 2018]. Más detalles de esta investigación podrá leerse en otro capítulo del presente libro. La baja dispersión de respuestas clínicas con Fenitoína (fármaco contenido en tales medicamentos) estaría así garantizada por los únicos proveedores que han mantenido sus productos en nuestra plaza luego de la exigencia regulatoria impuesta por el Decreto 12/007 del Ministerio de Salud, al priorizar este fármaco como candidato para el estudio de la bioequivalencia (en este caso en pacientes).

Lamentablemente, el ritmo de exigencias de bioequivalencia decreció sensiblemente luego del primer empuje dado el 12 de enero de 2007, fecha en que se promulgó el mencionado decreto. Ante esa situación el CEBIOBE estuvo explorando por iniciativa propia algunos casos que llamaban la atención en la clínica, o que estuvieron asociados a proyectos de investigación de la Universidad de la República. Como información relevante para esta sección cabe consignar que no asoman eventuales problemas de bioequivalencia entre los siguientes productos: Furosemide 40 mg de liberación inmediata (Furosemide-EFA *versus* Lasix®, [Magallanes et al., 2016]), donde además permitió hallar una muy buena correlación entre un procedimiento de ensayo *in vitro* con medios biorrelevantes (gástrico e intestinal), utilizando aparato de celda de flujo continuo, y la absorción *in vivo* en condiciones de ayunas, la cual fue medida por la velocidad de excreción urinaria del fármaco (Figura 4.1).

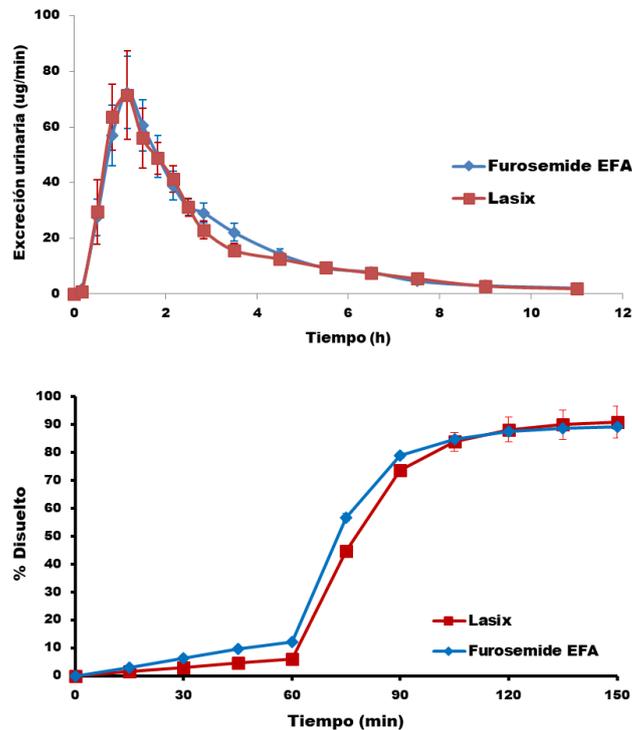


Figura 4.1 Velocidad de excreción urinaria de Furosemide en 12 voluntarios sanos tras la ingesta de 40 mg en condiciones de ayunas (panel superior) y perfil de disolución *in vitro* utilizando fluido gástrico simulado durante 60 min y fluido intestinal simulado el resto del tiempo (panel inferior). Más información en [Magallanes et al., 2016](#).

Tampoco sería motivo de preocupación la biodisponibilidad relativa entre dos marcas conteniendo Clozapina (Leponex® Novartis [Referencia] *versus* Luverina® Laboratorio Celsius) tal como se comenta con más detalle en otro capítulo del libro.

Sí, por el contrario, fue motivo de seria preocupación el estudio llevado a cabo hace 10 años sobre formulaciones con recubrimiento entérico conteniendo 20 mg de Omeprazol [[Buck et al., 2008](#)]. La Figura 4.2 muestra los disímiles perfiles de disolución *in vitro* de las marcas comerciales evaluadas a pH 6.8 luego de haber permanecido en un medio pH 1.2 durante 1 hora. Más preocupante aún fue constatar que algunas (marcas B, C, y H) perdieron entre 20 y 30% de la dosis de fármaco por fallas en la cubierta gastrorresistente, llevando a la degradación gástrica de Omeprazol, cuando se reiteró el ensayo pero en este caso permaneciendo previamente

1 hora a pH 4.5. Este valor de pH para el jugo gástrico es fácilmente alcanzable durante el tratamiento crónico con Omeprazol, y por consiguiente, la respuesta clínica con las marcas que pierden dosis decaería en el transcurso del tratamiento.

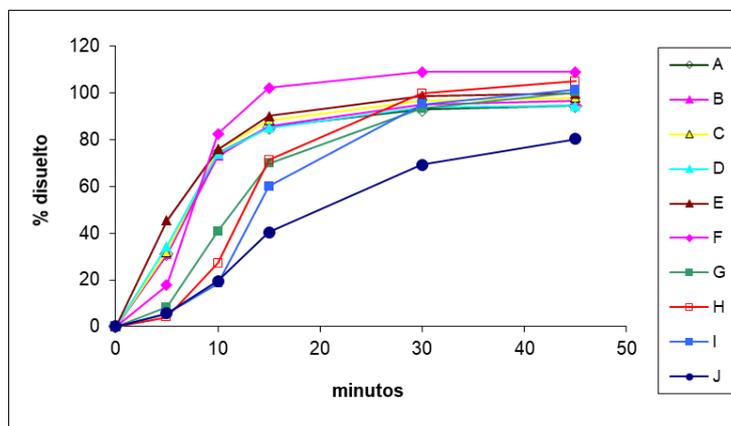


Figura 4.2 Disolución in vitro en aparato de cestos giratorios (USP-I) a pH 6.8 luego de haber permanecido 1 hora a pH 1.2, con velocidad de giro de 100 rpm.

El CEBIOBE tiene previsto llevar a cabo durante el 2019 la reedición de estos estudios con Omeprazol, utilizando aparatos I y IV de USP, al tiempo de ensayar la biodisponibilidad *in vivo* entre algunas de las marcas y establecer así una correlación IVIV relevante.

Otro caso de mala calidad fue detectado con el fármaco Flunitrazepam (Somnidial® 2 mg comprimidos – Laboratorio Athena, actualmente propiedad del Laboratorio Celsius). El estudio fue motivado por una consulta desde el Hospital Vilardebó debido a fallas terapéuticas. Un ensayo de disolución *in vitro* que luego se proyectó mediante información bibliográfica a un virtual ensayo de bioequivalencia *in vivo* contra la marca de Referencia internacional (Rohypnol® 1 mg comprimidos – Laboratorio Roche), permitió inferir no solo las diferencias de concentración plasmáticas (Figura 4.3) sino además las diferencias de intensidades de efecto sedante [Magallanes et al., 2014].

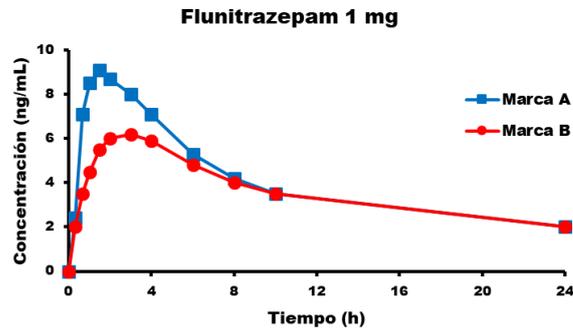


Figura 4.3 Simulación de concentraciones plasmáticas de Flunitrazepam en individuos sanos [marca A: Rohypnol® - marca B: Somnidual®].

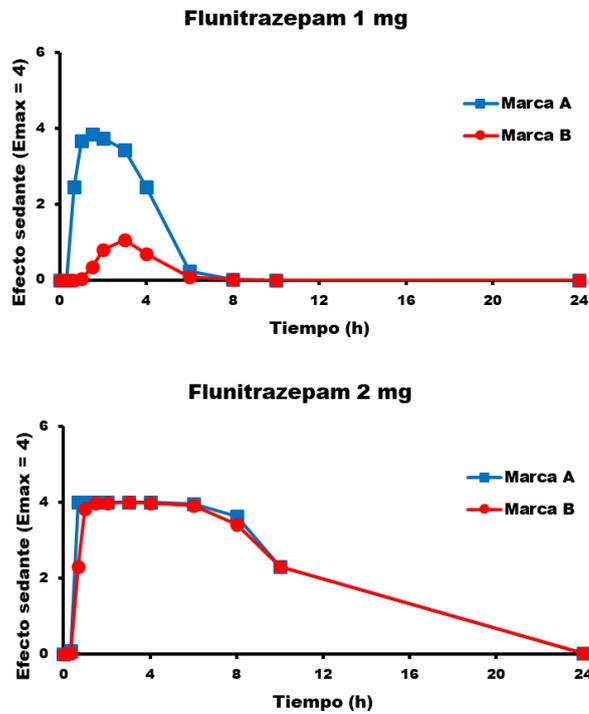


Figura 4.4 Simulación de intensidades de sedación dependiendo de la dosis de Flunitrazepam administrada a los individuos [marca A: Rohypnol® - marca B: Somnidual®]. La escala de ordenadas tiene referido el máximo efecto sedante posible, que no podrá superarse aún se incremente la dosis.

A este respecto es interesante advertir que dependiendo de la dosis administrada, la inequivalencia terapéutica podría pasar inadvertida aun cuando la bioinequivalencia en concentraciones se mantuviese firme. Esto es debido al tope de actividad farmacológica que se alcanza por simple aumento de la concentración como resultado de una mayor dosis. La Figura 4.4 permite apreciar la importante diferencia sedante que se registraría entre Somnidual® administrando medio comprimido (1 mg) *versus* un comprimido de Rohypnol® (1 mg), y la prácticamente nula diferencia entre la administración de un comprimido de Somnidual® (2 mg) *versus* dos comprimidos de Rohypnol® (2 mg).

Estaríamos en condiciones de afirmar que muy pocos medicamentos tienen aceptable calidad certificada mediante ensayo comparado a una Referencia reconocida. La enorme mayoría de nuestros medicamentos carece de evaluación *in vivo*, tan solo registra evaluación fisicoquímica y microbiológica prevista por las farmacopeas que nuestro país reconoce como oficiales, que como mencionamos dista de ser una fiable estimación del rendimiento clínico. En algunos casos investigados se detectó mala calidad, que ameritaría si no su retiro del mercado, al menos una severa intimación a realizar el estudio que acredite su biodisponibilidad.

No es para alarmar a la población, dado que nuestros pacientes han convivido por muchos años con estos productos, y en varias ocasiones habrá ocurrido que ellos mismos detectaron falta de efectividad con algunas marcas comerciales y por tanto optaron volver a su anterior prescripción. En otras tantas ocasiones nuestras instituciones de salud habrán adquirido marcas comerciales sobre las que debieron modificar la dosis prescrita en función de la mala respuesta observada. El mayor problema que advertimos es la inefectiva comunicación del caso a las autoridades, cuando se detecta, o peor aún el acostumbramiento de que una de las posibles respuestas a un tratamiento es no obtener el efecto buscado y en consecuencia lo que corresponde es modificar la dosis en el mejor de los casos, o quizás cambiar no ya de marca comercial sino de fármaco por otro que sí rinde el efecto. En muchas ocasiones ese otro fármaco se ofrece a través de especialidades farmacéuticas más costosas, incrementando así innecesariamente el gasto en salud.

Referencias

CEBIOBE (2007). Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos de la Universidad de la República <http://www.cebiobe.edu.uy>. Ordenanza de creación aprobada por el Consejo Directivo Central de la Universidad en sesión de fecha 18 de diciembre de 2007. Acuerdo interinstitucional firmado el 20 de marzo de 2008 entre la Universidad de la República y la Administración de los Servicios de Salud del Estado, para instalar el Centro en el Hospital Español “Dr. Juan José Crottogini”. Inauguración oficial el 23 de octubre de 2009.

Buck M, Fagiolino P, Vázquez M, Martín O, Sela F, Fagiolino A, Hiriart M, (2008) Pronóstico de la bioequivalencia de medicamentos de liberación retardada de omeprazol mediante estudios de disolución in vitro. *Revista de OFIL* 18: 43-50.

Díaz de León – Ortega R. & N. Fotaki (2018). Correlación in vitro – in vivo para el desarrollo de formas farmacéuticas de administración oral. En: *Farmacocinética & Biofarmacia, Parte II, Aspectos Clínicos y Tecnológicos*. Editor P. Fagiolino. ISBN: 978-9974-93-037-7. Páginas 228-244. Montevideo, Gráfica Mosca. Versión PDF en <http://www.cebiobe.edu.uy>

Fagiolino P, Vázquez M, Eiraldi R, González B (2018). Calidad y bioequivalencia de los medicamentos -Originales, similares, innovadores- *Tendencias en Medicina* 53: 46-52.

Fagiolino P. (2017). Liberación desde el medicamento. En: *Farmacocinética & Biofarmacia, Parte I, Principios Fundamentales*. Editor P. Fagiolino. ISBN: 978-9974-91-867-2. Páginas 185-196. Montevideo, Gráfica Mosca. Versión PDF en <http://www.cebiobe.edu.uy>

Fotaki, N. and M. Vertzoni (2010). Biorelevant dissolution methods and their applications in in vitro-in vivo correlations for oral formulations. *Open Drug Delivery Journal* 4(2): 2-13.

Guevara N, Fagiolino P, Vázquez M, Maldonado C. (2018). Replicate evaluation of drug exposure to study bioequivalence between two brands of phenytoin in patients. *Current Topics in Pharmacology* Vol. 28: 55-61

Magallanes L, Fagiolino P, Vázquez M, Fotaki N, Ibarra M, Lorier M, Bértola V, Barindelli A, (2016). Sex-related in vitro/in vivo and PK/PD correlations after oral single dose furosemide administration. *Journal of Pharmaceutical Technology and Drug Research*. ISSN 2050-120X/Volume 5/Article 2. <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2050-120X-5-2.pdf>

Magallanes L, Olmos I, Ibarra M, Maldonado C, Vázquez M, Fagiolino P, (2014). Simulated study of therapeutic equivalence for Flunitrazepam tablets: *In vitro – in vivo* correlation from bibliographic-experimental data. *Latin American Journal of Pharmacy* 33 (1): 166-170.

WHO technical report series 992, 2015. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Forty-ninth report, Annex 7, page 131-184.*

Capítulo 5 **MODELADO Y SIMULACIÓN: UNA ALTERNATIVA PARA ESTUDIAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS SIMILARES EN URUGUAY**

Dr. QF Manuel Ibarra

Profesor Adjunto de Biofarmacia y Terapéutica. Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química – Universidad de la República

Introducción

Los medicamentos producidos, comercializados y utilizados en Uruguay son, en un altísimo porcentaje, medicamentos similares. Así se definen los productos que si bien han sido desarrollados en base a un producto referencia (original/innovador), su rendimiento *in vivo* permanece desconocido ya que nunca han sido evaluados en seres humanos. Un similar es una copia cuya autorización de registro y comercialización se basa en el perfil de eficacia y seguridad probada para el medicamento original, aun cuando ambos productos nunca fueron comparados mediante los ensayos clínicos correspondientes.

¿Qué impacto puede tener esto? El párrafo anterior puede sonar muy alarmante, sin embargo por décadas la industria farmacéutica uruguaya ha crecido produciendo medicamentos utilizados por la sociedad, constituyendo un sector sólido, creador de fuentes de trabajo y proveedor de productos a precios razonables que se utilizan día a día en la práctica clínica para diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades en miles de uruguayos. Entonces, ¿dónde está el problema? Verificar las desventajas de esta situación no es sencillo, pero existen ciertos puntos fundamentales que no pueden ser pasados por alto.

El primer punto se relaciona con la práctica clínica y es la variabilidad terapéutica dependiente del producto: medicamentos conteniendo el mismo principio activo bajo el mismo tipo de formulación pueden provocar un resultado clínico diferente tras ser administrados en la misma dosis. Esto ocurre sencillamente porque los excipientes utilizados y la tecnología de fabricación afectan de manera importante el desempeño de un medicamento *in vivo*. Este punto, ignorado por la comunidad científica hasta inicios de la década de 1970 cuando se encontró que una formulación nueva de digoxina provocaba una mayor exposición que el resto provocando efectos adversos en los pacientes tratados, ha sido históricamente obviado por la industria y la autoridad regulatoria en Uruguay [Lindembaum et al., 1971, Schall & Endrenyi, 2010]. El registro de medicamentos en nuestro país se ha fundamentado en la comprobada **calidad farmacéutica** de los productos nacionales: se realizan exhaustivos ensayos *in vitro* comúnmente listados en farmacopeas de referencia como la estadounidense (USP) y la británica (BP), diseñados para verificar la composición de las materias primas, la reproducibilidad de producción lote a lote y otros aspectos muy importantes para asegurar la calidad de elaboración del producto final pero que no dan información

respecto a cómo el principio activo contenido en un medicamento ingresará a la circulación sistémica tras ser administrado a un individuo. Esto último concierne a otro aspecto de la calidad del producto final, la **calidad biofarmacéutica**.

Por supuesto que la diferencia entre ambos conceptos no ha pasado por alto en la práctica clínica, existen numerosos reportes no oficiales de diferencias en la respuesta clínica dependiendo de la marca comercial utilizada, que se traducen en preferencias por determinados productos al momento de la prescripción. Lamentablemente no se ha realizado un trabajo exhaustivo relevando esta información, pero es razonable afirmar que cuando una sociedad cuenta con medicamentos que han sido evaluados y comparados *in vivo* respecto al original, la oferta de productos se caracteriza por una mayor homogeneidad en torno al estándar de calidad biofarmacéutica del producto innovador. En este contexto, al modificar la marca comercial en un tratamiento la probabilidad de ineficacia o toxicidad farmacológica es menor. En un mercado que no regula este aspecto, es esperable que la variabilidad del resultado terapéutico sea afectada por el producto en mayor medida, manifestándose en un mayor número de fallas terapéuticas (ineficacia/toxicidad). Un paciente bajo tratamiento podría en determinado momento cambiar de marca comercial debido a situaciones forzadas como por ejemplo la inexistencia del producto en la farmacia hospitalaria por cambio de proveedor, esta modificación podría desestabilizar la terapia haciendo que el paciente sufra eventos adversos y deba consultar nuevamente a su médico. La probabilidad y el riesgo asociado con estos eventos dependerá también del margen terapéutico del fármaco, pero en términos generales la variabilidad biofarmacéutica en el mercado provoca costos ocultos en salud pública. Dichos costos derivan de la falla terapéutica o la toxicidad secundaria a un cambio de marca comercial, reuniendo desde consultas médicas hasta internaciones, incluyendo análisis clínicos, cambios innecesarios en la terapia farmacológica (cambiando o agregando medicación al paciente), etc.

El segundo punto importante se relaciona con la capacidad tecnológica de nuestra plaza farmacéutica: la bioequivalencia puede ser una fuerza impulsora hacia una industria innovadora. Es una realidad que, tanto a nivel económico como tecnológico y científico, los países latinoamericanos en general están lejos de concretar innovaciones en términos de nuevos principios activos. Sin embargo, sí es posible apostar en un mediano plazo a la innovación en términos de formulaciones, como por ejemplo especialidades de liberación modificada, entre otras posibilidades (combinaciones de fármacos dirigidas a enfermedades que afectan a la región, formulaciones oftálmicas, dérmicas, pediátricas, etc.). Concretar productos innovadores es un desafío muy importante que jerarquizaría nuestra plaza farmacéutica, profundizaría las actividades de investigación y desarrollo en la región, proyectaría otro tipo de innovaciones en el futuro y afianzaría la viabilidad económica del sector en un futuro que se perfila amenazante en términos de avances en regulación de patentes y productos biotecnológicos. Actualmente, como fue mencionado, el

estándar de calidad para los medicamentos producidos y comercializados en Uruguay se basa únicamente en la calidad farmacéutica. Esto constituye una desventaja enorme: es imposible pensar en innovación cuando la industria farmacéutica local desconoce el rendimiento *in vivo* de sus productos. El ensayo de bioequivalencia es la única instancia en donde un medicamento similar es evaluado en seres humanos [Fagiolino, P; Vázquez, M; Ibarra, 2008]. Al no contar con esta información, es imposible relacionar cambios en la formulación de un producto con cambios en el ingreso del principio activo a la circulación sistémica, y es por lo tanto imposible establecer una racionalidad de elaboración en función de determinados objetivos terapéuticos. En países donde la bioequivalencia fue exigida, dentro de América Latina, existen varios ejemplos, los laboratorios farmacéuticos que comenzaron por la fabricación de medicamentos intercambiables lograron al cabo de un tiempo fabricar medicamentos innovadores.

Como ejemplo ilustrativo podemos comentar un ensayo de disolución realizado para comprimidos de liberación inmediata conteniendo el β -bloqueante carvedilol (25 mg) simulando condiciones estomacales en ayunas. Todos los productos comercializados en Uruguay en 2017 fueron evaluados, incluyendo al medicamento original Dilatrend® (Roche) y a siete medicamentos similares provenientes de la industria nacional. Los resultados se muestran en la Figura 5.1.

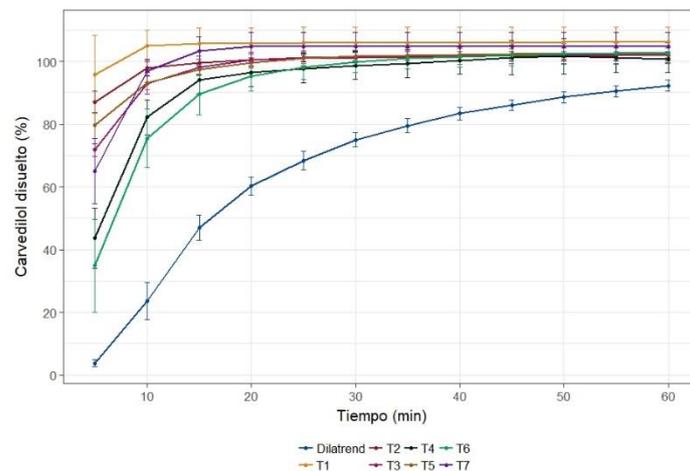


Figura 5.1 Perfiles medios de disolución de carvedilol para productos comercializados en Uruguay en 2017 (promedio y error estándar para cada tiempo). El ensayo fue realizado bajo las condiciones sugeridas por la Organización Mundial de la Salud: 900 mL de medio HCl pH 1,2 a 37°C, aparato II-USP (paletas giratorias) girando a 75 rpm. Resultados expresados como porcentaje de la dosis de carvedilol declarada disuelto a lo largo del tiempo.

Se puede observar fácilmente cómo el producto innovador presenta un comportamiento diferente del resto, liberando el contenido de carvedilol de manera más sostenida a lo largo de los 60 minutos del ensayo.

Entendemos que en este gráfico se ilustra el paradigma farmacopeico con el que se elaboran los medicamentos en Uruguay. La monografía de la USP para carvedilol [[U.S. Pharmacopeial Convention, 2014](#)] exige que el producto disuelva al menos 80% de la cantidad declarada en 30 minutos. A fin de cumplir con esta especificación, se busca una mayor velocidad de liberación de carvedilol en medio ácido, como se puede observar en los perfiles de disolución de los productos similares. Sin embargo, el producto innovador Dilatrend® presenta un comportamiento marcadamente diferente, liberando el contenido de carvedilol de manera más sostenida a lo largo del ensayo. Es sensato pensar que la formulación original ha sido diseñada en función de lograr los objetivos de eficacia y seguridad terapéutica para carvedilol, debido al riguroso marco regulatorio al que fue sometida, siendo evaluada tanto en voluntarios sanos como en pacientes antes de salir al mercado. Veremos más adelante en este capítulo cómo la diferente disolución en medio ácido puede afectar al perfil farmacocinético de carvedilol, y cómo una más rápida disolución puede relacionarse con una mayor incidencia de efectos adversos. En este punto, el mensaje es que desarrollando medicamentos en función de los requerimientos farmacopeicos no seremos nunca conscientes de cómo la formulación impacta en los objetivos terapéuticos (eficacia y seguridad), y por lo tanto no podremos apostar a producir especialidades innovadoras.

Una vez planteado el problema y la situación actual conviene hacerse la siguiente pregunta: ¿es necesario realizar estudios de bioequivalencia para todos los medicamentos similares comercializados en Uruguay? Muchos de ellos se comercializan hace décadas, incluso gracias a la presencia de estos productos hemos tenido en Uruguay disponibilidad de fármacos que nunca han sido comercializados aquí mediante la formulación original. En términos prácticos, sería muy difícil realizar todos los ensayos clínicos necesarios para regularizar esta situación en un país que cuenta con un solo Centro de Evaluación establecido para tales fines. Y en términos económicos, existe la posibilidad de que los gastos en evaluación de medicamentos se trasladen hacia los pacientes mediante un aumento de precios. Las dificultades que ha tenido el Ministerio de Salud Pública para exigir el cumplimiento del decreto de intercambiabilidad de medicamentos (N° 012/007) son una muestra de cómo han jugado estos factores. Por lo tanto, si bien es necesario convencer a los actores fundamentales de los beneficios de instaurar una política de bioequivalencia a futuro, también lo es evaluar alternativas para resolver la situación actual, afectada por un pasado de regulaciones laxas.

El foco de este capítulo estará en presentar y discutir herramientas alternativas que se enmarcan en lo que llamamos Farmacometría, con el objetivo de evaluar desde un

punto de vista biofarmacéutico a los medicamentos similares ya comercializados en el país, con el objetivo de encontrar productos cuya intercambiabilidad pueda conllevar un riesgo importante de eficacia o toxicidad en los pacientes tratados.

Farmacometría

Brevemente, se trata de una disciplina basada en el desarrollo de modelos computacionales que integran: (i) aspectos biofarmacéuticos del medicamento, (ii) propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo, (iii) progreso de la enfermedad, además de (iv) características del paciente; con el fin de interpretar, describir y predecir procesos bioquímicos, fisiológicos y patológicos involucrados en la interacción medicamento-organismo para establecer tratamientos farmacológicos seguros y eficaces. Podría ser vista como la ciencia de datos aplicada a la farmacología, o cómo *la ciencia de la farmacología cuantitativa* [Ette & Williams, 2007].

Los modelos en cuestión son representaciones matemático-estadísticas de la interacción medicamento-organismo, enfocados en la exposición al fármaco y en los efectos producidos en el organismo a lo largo del tiempo. Son esquemas que definen los compartimientos influyentes del organismo en relación con el ingreso y disposición de un principio activo, y que mediante determinados parámetros permiten describir y predecir estos procesos. Se trata de caracterizar cuantitativamente el comportamiento medio y la variabilidad a nivel poblacional, permitiendo entre otras cosas evaluar el impacto que tienen variables asociadas al paciente (edad, sexo, peso corporal, etc.), al medicamento (forma farmacéutica, marca comercial) y a las condiciones de administración. Un modelo farmacométrico permite integrar información disponible de diversa naturaleza dando un marco racional para la toma de decisiones tanto durante el desarrollo de medicamentos, como en su regulación y en la práctica clínica [Barrett et al., 2008].

Desde fines de siglo hasta hoy, la farmacometría se fue consolidando en Europa y Estados Unidos como una especialidad obligatoria en investigación farmacéutica, puntualmente apoyando el desarrollo de fármacos en laboratorios innovadores pero también aplicada a la farmacoterapia y al monitoreo terapéutico de medicamentos. Si bien tiene un origen académico y gran parte de su expansión se sigue fundamentando en este sector, agencias regulatorias de referencia como la FDA (Estados Unidos) y la EMA (Europa) han incorporado guías de farmacocinética poblacional para la industria y consideran el análisis farmacométrico como sustento de varios tipos de ensayos como interacciones entre fármacos y predicción de efectos en pacientes pediátricos a partir de ensayos realizados en adultos [Bhattaram et al., 2005]. La FDA cuenta incluso con una división especializada en farmacometría [Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration., 2018a]. La toma de decisiones basada en información proporcionada por modelos computacionales constituye el paradigma actual en el desarrollo de medicamentos, prácticamente todos los laboratorios

multinacionales de innovación farmacéutica han desarrollado equipos en este sentido, existiendo un fuerte intercambio con la academia [Marshall et al., 2018]. A su vez, este marco de trabajo cuantitativo va camino a revolucionar la manera en la cual los medicamentos son utilizados en el ámbito clínico. A nivel latinoamericano, esta disciplina se presenta como una oportunidad para integrar herramientas de vanguardia y promover el desarrollo de especialidades farmacéuticas, estrategias terapéuticas, así como la investigación farmacológica básica y aplicada. Su implementación, estandarización e integración debe ser un esfuerzo concertado, multidisciplinario y multisectorial involucrando a la academia, a la industria, a reguladores y profesionales del ámbito clínico.

Puntualmente en este capítulo se presentan dos tipos de aplicaciones para abordar el problema planteado: los modelos farmacocinéticos basados en fisiología (PBPK) y los modelos poblacionales farmacocinéticos-farmacodinámicos (PopPK-PD).

Monitoreo proactivo de la intercambiabilidad mediante correlaciones in vitro-in silico-in vivo: modelos PBPK

Durante los últimos años el desarrollo de modelos PBPK ha tomado mucha fuerza para realizar predicciones farmacocinéticas. Se trata de modelos enmarcados dentro del enfoque referido como *bottom up*: modelos que integran conocimiento previo para simular el comportamiento de un sistema, generalmente concentraciones en sangre y tejidos a lo largo del tiempo, aunque también es posible simular cómo se modificarán variables fisiológicas o fisiopatológicas en función de la presencia del principio activo. La construcción del modelo es guiada por la información disponible sobre los diferentes aspectos que componen el sistema, lo cual sirve para generar una predicción de su comportamiento *a priori*.

En bioequivalencia, la utilización de modelos computacionales (principalmente PBPK) aplicada a la predicción del ensayo clínico ha sido bautizada como **bioequivalencia virtual**, o también bioequivalencia *in silico* [Kostewicz et al., 2014]. La idea es integrar conocimiento disponible relativo al organismo, al principio activo y a la formulación para predecir, en sujetos virtuales, la biodisponibilidad relativa entre un medicamento test y el medicamento referencia. Estos modelos se han puesto al servicio de laboratorios fabricantes de medicamentos genéricos (intercambiables), a modo de apoyar la elección del lote final para ser comparado en el ensayo clínico y así reducir la probabilidad de que el resultado sea desfavorable: que el producto evaluado no pueda ser probado bioequivalente. Tener una herramienta predictiva para guiar el desarrollo de la formulación final y tomar la decisión de realizar un ensayo de bioequivalencia es clave para disminuir costos económicos y éticos implicados en este proceso.

¿De qué se trata y cómo se construye un modelo PBPK? La base de funcionamiento es un detallado modelo que representa al organismo del animal a estudiar (de

experimentación o seres humanos). Órganos, tejidos y fluidos son explicitados y definidos mediante variables conocidas (peso, volumen, composición, irrigación sanguínea, intercambio con otros fluidos y tejidos, expresión de enzimas/transportadores/proteínas, etc.), y puestos en contexto, interconectados mediante la circulación sistémica. Cuando un principio activo ingresa a la circulación sistémica, podemos predecir con qué velocidad llegará a cada órgano del cuerpo dependiendo de la distribución del gasto cardíaco. Luego es posible predecir la distribución de un compuesto entre la sangre y un tejido, considerando la permeabilidad capilar, el tamaño molecular, la afinidad del compuesto por proteínas y células de la sangre y la afinidad por componentes del tejido en cuestión. Combinando entonces un esquema de organismo pre-establecido con las características fisicoquímicas (lipofilia, tamaño molecular, solubilidad, etc.) y biológicas (unión a proteínas plasmáticas, permeabilidad a través de membranas celulares, afinidad a transportadores y a enzimas, etc.) de un fármaco, podemos simular la cinética de disposición del fármaco en el organismo y contar con una base racional para responder *a priori* el siguiente tipo de preguntas: ¿Qué máxima concentración de fármaco en sangre se registrará en un sujeto luego de administrar determinada dosis por vía oral? ¿Qué tan rápido desaparecerá el fármaco del organismo? ¿Habrá diferencias entre hombres y mujeres, y entre niños y adultos? ¿Tendremos que ajustar la dosis para tratar pacientes añosos? ¿Cómo afectara el estado clínico a la disposición de un principio activo?

El funcionamiento de los modelos PBPK se da en formato de bloques: organismo, principio activo y formulación. La información de la formulación afectará el ingreso del fármaco. No se comportará igual un comprimido de liberación retardada que una suspensión para administración oral. Varios descriptores de la formulación pueden ser incorporados al modelo: velocidad de disolución del activo en distintos medios, tamaño de partícula, perfil de liberación, etc. También es necesario indicar la vía de administración, pudiéndose incluir distintos eventos que afecten la absorción y disposición del fármaco, como la administración de comidas.

El desarrollo de un modelo se acompaña de un exhaustivo proceso de evaluación, a modo de conocer las limitaciones y errores implicados en las simplificaciones realizadas, y entender hasta qué grado de complejidad debemos llegar para que el modelo sea útil. Cuando finalmente arribamos a un modelo que describe adecuadamente las concentraciones plasmáticas observadas previamente en un ensayo clínico, se le puede pedir que además realice las predicciones de concentración en los sitios de acción y así evaluar la dosis más adecuada para obtener el efecto deseado. Otra aplicación muy interesante, permitida por el formato de bloques de los modelos PBPK es la **extrapolación**. Por ejemplo, podemos verificar un modelo con observaciones disponibles para una población de pacientes adultos, y luego extrapolar modificando el bloque “organismo”, pasando a una población virtual pediátrica, y así predecir concentraciones sin necesidad de someterla a ensayos clínicos. Para realizar

estas predicciones, contamos actualmente con bases de datos y variables demográficas cuantificadas e incluidas en modelos de organismo predefinidos en *software* específico. Estos programas incluyen la definición de distintas razas, franjas etarias, y sexo, entre otras variables.

La potencialidad de estos modelos viene siendo explotada progresivamente por la industria farmacéutica innovadora en la última década. Su utilización presionó a las agencias regulatorias de referencia a transitar este camino: tanto la EMA como la FDA publicaron lineamientos para reportar análisis PBPK [(Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration., 2018b, European Medicines Agency, 2016)]. Año a año crece el número de solicitudes de registro incluyendo modelos PBPK, más que nada para aportar información farmacocinética respecto a las posibles interacciones fármaco-fármaco y a la población pediátrica. La FDA incluso desarrolla sus propios modelos para aceptar registros o solicitar estudios puntuales [Zhao et al., 2011].

¿Cómo podemos aplicar estos modelos para abordar la problemática planteada en Uruguay? Recordando que no contamos con información *in vivo* para la gran mayoría de los medicamentos producidos y comercializados en nuestro país, la alternativa propuesta se basa en utilizar la información disponible para el medicamento original a la hora de construir un modelo PBPK que integre aspectos clave de la formulación. El modelo es entonces verificado para la formulación de referencia. Una vez que tenemos el modelo final, generamos extrapolaciones modificando el bloque “formulación”, e integrando datos claves de las formulaciones similares, como las disoluciones *in vitro* en medios biorrelevantes.

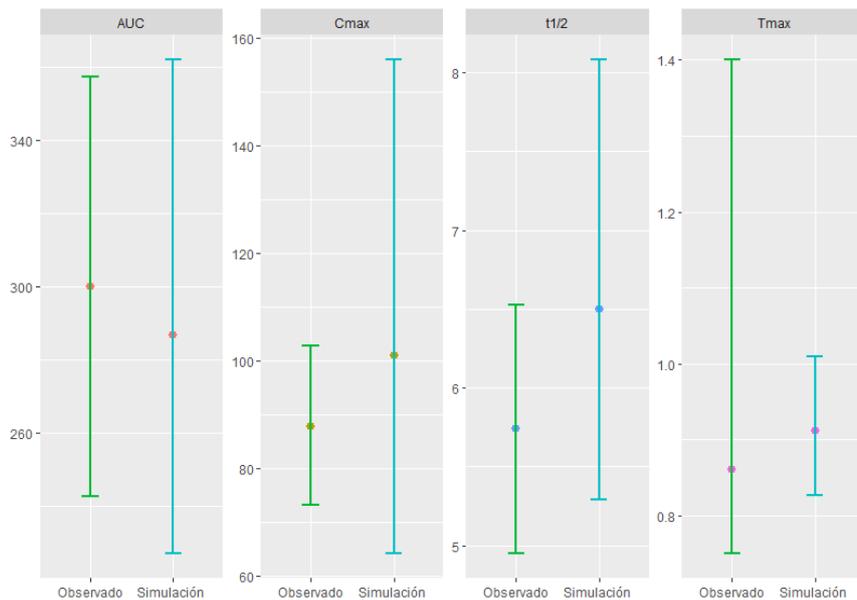


Figura 5.2 Comparación entre parámetros farmacocinéticos secundarios observados para Dilatrend® y simulados a partir del modelo PBPK desarrollado en 1000 sujetos virtuales utilizando el software PK-Sim (Open Systems Pharmacology). Los parámetros observados provienen de estudios de bioequivalencia publicados [ANNEAL PHARMA SPAIN, 2000, Kim et al., 2010, Medical Products Agency, Sweden, 2008, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, United Kingdom, 2011, Portoles et al., 2005].

Así lo hemos llevado adelante para carvedilol [Ibarra et al., 2018], β -bloqueante utilizado en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. Se desarrolló un modelo PBPK trabajando con información disponible para Dilatrend®, principalmente estudios de bioequivalencia realizados en otros países con distribuciones étnicas similares. Dentro de este modelo, se integraron los resultados de un ensayo de disolución en Aparato IV-USP (celda de flujo continuo) realizados para Dilatrend® en condiciones que simulaban condiciones de pH y motilidad para distintos segmentos representativos del tracto gastrointestinal: estómago, intestino proximal y distal. La comparación entre las simulaciones en una población virtual de 1000 sujetos adultos sanos (500 hombres, 500 mujeres) y los resultados reportados para los parámetros farmacocinéticos clave se resume en la Figura 5.2. La conclusión en bioequivalencia se basa en el comportamiento relativo entre medicamentos para la exposición media al fármaco, medida con el área bajo la curva del perfil de concentración plasmática versus tiempo (AUC), y para la exposición máxima, medida

mediante la concentración plasmática máxima (Cmax). Para ambos parámetros la predicción del modelo PBPK fue adecuada. Otros parámetros importantes para evaluar la predicción farmacocinética son la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y el tiempo al cual se registra la Cmax (Tmax).

Luego, incluyendo el comportamiento *in vitro* observado en las mismas condiciones para los medicamentos similares de más lenta y más rápida disolución, se realizaron predicciones farmacocinéticas para estimar los mismos parámetros en los mismos sujetos virtuales. La Figura 5.3 muestra la predicción para la distribución del cociente Test/Referencia (T/R) de AUC, Cmax y Tmax en los 1000 sujetos virtuales.

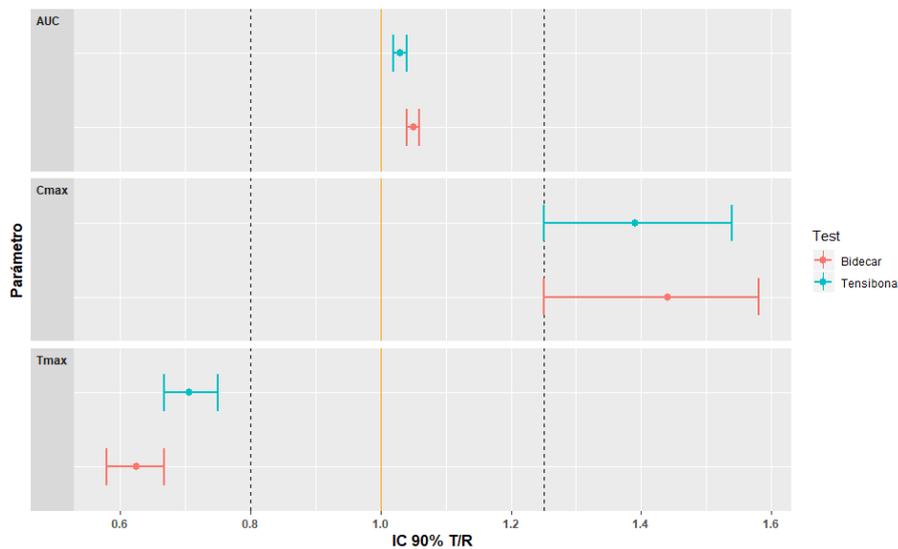


Figura 5.3 Intervalos de confianza al 90% para el cociente Test/Referencia simulados para dos formulaciones comercializadas en Uruguay: Bidecar® (Brandt) y Tensibona® (Laboratorio Szabo). Se incluyen las predicciones para AUC, Cmax y Tmax.

Como se puede observar, para ninguno de los productos similares evaluados se prevé un escenario de bioequivalencia (intervalo de confianza al 90% para el cociente T/R comprendido entre 0,8 y ,125 para AUC y Cmax). Si bien no habría diferencias en la fracción de dosis de carvedilol absorbida desde los diferentes productos, evaluado mediante el AUC, sí existirían importantes diferencias en la Cmax, donde se predice una muy superior exposición máxima a carvedilol tras la administración de los medicamentos similares respecto a Dilatrend®. Por otro lado, los productos nacionales serían bioequivalentes entre sí.

Las diferencias previstas podrían tener impacto clínico. Un estudio centrado en el desarrollo de una formulación de liberación prolongada para carvedilol reportó una menor incidencia de efectos adversos respecto a Dilatrend® liberación inmediata [Henderson et al., 2006]. En este estudio, la diferencia farmacocinética entre ambos productos se observó en la velocidad de ingreso de carvedilol a la circulación sistémica. Por lo tanto, los resultados obtenidos en nuestras simulaciones podrían prever una mayor probabilidad de efectos adversos vinculados a los productos similares evaluados con relación a Dilatrend®. Particularmente, la posología en los tratamientos con carvedilol se optimiza en cada paciente partiendo de una dosis baja y evaluando su respuesta clínica. Nuestro estudio prevé un impacto significativo para aquellos pacientes que cambien de producto durante un tratamiento establecido desde Dilatrend® a uno de los similares evaluados. Sin embargo, no habría inconvenientes en realizar intercambios de marca comercial para tratamientos establecidos con similares. Se debe resaltar que estas conclusiones se asocian a la naturaleza del fármaco evaluado, para otros principios activos disponibles en Uruguay mediante medicamentos similares la conclusión podría ser muy diferente.

Evaluación de la intercambiabilidad en pacientes: análisis poblacional PK/PD

El enfoque previo serviría para detectar, dentro de los medicamentos similares comercializados en Uruguay, potenciales problemas clínicos asociados a las marcas comerciales. Las predicciones pueden utilizarse como insumos por parte de la autoridad regulatoria para realizar ensayos de bioequivalencia puntuales, como alternativa a analizar *in vivo* toda la plaza farmacéutica. Esta sería una estrategia para reducir costos económicos y éticos, sin dejar de atender el problema que podemos estar teniendo como sociedad. Ahora bien, para contar con más mecanismos a fin de evaluar la calidad biofarmacéutica de nuestros medicamentos, podría ser interesante explorar la realización de ensayos de bioequivalencia en pacientes que ya estén bajo tratamiento: evaluar la intercambiabilidad en el escenario clínico.

Los modelos *bottom-up* viven un auge en estos tiempos, impulsado por el aumento en la capacidad informática y por la mayor información disponible. Sin embargo, tradicionalmente el análisis farmacocinético y farmacodinámico se realiza desde una perspectiva *top-down*, donde la construcción del modelo está dirigida por observaciones realizadas *a priori*.

Históricamente la farmacometría tuvo un fuerte impulso mediante el análisis no lineal de efectos mixtos (NLME), desarrollado en San Francisco a inicios de 1980, e incluido en el *software* NONMEM (*non linear mixed effects modeling*) [Beal & Sheiner, 1980]. La característica más distintiva de estos modelos es su capacidad para utilizar set de datos con pocas observaciones por sujeto. Aplicados principalmente a la fase III del desarrollo de medicamentos demostraron ser extremadamente útiles para la realización de análisis farmacocinético / farmacodinámico por parte de la industria innovadora, aunque también han probado su utilidad para la optimización de

posologías en el monitoreo terapéutico de medicamentos. Tomando a la población como unidad de análisis, estos modelos maximizan el aprovechamiento de la información disponible por más heterogénea que sea. Han demostrado lograr mayor precisión y exactitud tanto en la cuantificación de parámetros medios como en la descripción cuantitativa de componentes de variabilidad inter e intraindividual, y por esto su aplicación en el análisis de covariables ha sido muy exitoso. Una covariable es una característica individual que afecta significativamente un aspecto del tratamiento farmacológico, pudiendo ser un descriptor demográfico, la presencia de comedicación, el estado clínico del paciente, etc.

La evaluación de bioequivalencia en pacientes tiene sus inconvenientes. En general los ensayos clínicos tratan de evitar que un paciente estabilizado con un fármaco cambie de marca comercial sin una necesidad clínica, por consiguiente los estudios con menores costos éticos se realizan según un diseño paralelo. El no poder comparar los productos en el mismo sujeto reduce la potencia del ensayo, siendo necesario enrolar un mayor número de pacientes. Se debe considerar además la mayor variabilidad inter e intraindividual así como la dificultad de poner en práctica un exhaustivo muestreo sanguíneo, respecto a voluntarios sanos. Aquí es donde los modelos NLME pueden servir como una herramienta muy útil, dada la potencia que presentan al evaluar el impacto de la marca comercial en el perfil de concentraciones sanguíneas a partir de pocas observaciones por sujeto. Describiremos a continuación un estudio realizado en Uruguay que si bien no es típicamente cruzado, dado que los pacientes no recibieron las diferentes marcas comerciales siguiendo dos secuencias, la mitad de ellos A-B y la otra mitad B-A, es igualmente potente ya que todos los pacientes recibieron las dos marcas, primero A y luego B, como consecuencia de una situación muy frecuente en el país fruto del cambio en la adquisición institucional por menor precio.

Se trató de un seguimiento a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia atendidos en el Hospital Vilardebó bajo tratamiento con clozapina. Estos pacientes fueron medicados con dos marcas comerciales de comprimidos conteniendo clozapina: Leponex® (Novartis, Suiza) y Luverina® (Laboratorio Celsius, Uruguay). El cambio de producto fue motivado por razones económicas, sin embargo antes de concretarse, se tomó para cada paciente participante en el estudio una muestra de sangre para determinar la concentración de clozapina y de su principal metabolito, norclozapina, en plasma. Este muestreo volvió a repetirse un año después del cambio, obteniendo resultados para el tratamiento con la otra marca comercial. En total, 98 pacientes participaron de este estudio, un tamaño de muestra importante pero fuertemente limitado por el número de observaciones realizadas sobre cada sujeto. Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional para describir de forma simultánea los niveles de clozapina y norclozapina observados, evaluando principalmente la influencia de la marca comercial sobre la biodisponibilidad de clozapina. Los resultados mostraron que si bien Leponex y Luverina diferían en cuanto a la fracción de clozapina

absorbida, esta diferencia se encontró dentro de la especificación de bioequivalencia. Otro resultado interesante de este estudio fue la mayor tasa de eliminación para clozapina estimada en pacientes fumadores, observación previamente reportada por otros investigadores. La principal limitación de este estudio fue la imposibilidad para comparar la velocidad de absorción de clozapina desde los diferentes productos, ya que las observaciones consistieron de una sola muestra realizadas a predosis. Este punto fue evaluado mediante ensayos de disolución comparativos en medios biorrelevantes. En suma, mediante modelos NLME se logró evaluar parcialmente la intercambiabilidad en pacientes recibiendo clozapina contando con datos muy escasos, algo que no hubiese sido posible de otra manera. Es muy importante destacar en esta investigación que las marcas estudiadas verificaron similitudes sus disoluciones *in vitro* en medios simuladores del jugo gástrico y parta alta del intestino delgado.

Perspectiva

Las herramientas de modelado y simulación que forman parte de la farmacometría están siendo cada vez más utilizadas por la industria farmacéutica multinacional, una práctica que ha sido alentada y acompañada desde las agencias regulatorias de referencia a nivel mundial como mecanismo para reducir costos económicos y éticos vinculados al registro de medicamentos. Uno de los mayores problemas que tenemos en Uruguay, que se verifica también en otros países de Latinoamérica, es el desconocimiento de la calidad biofarmacéutica de los productos producidos y comercializados localmente. En este contexto, la ciencia de datos puede aportar información útil para tomar decisiones racionales apuntando a uniformizar la calidad de los medicamentos similares ya existentes en el mercado. Si bien a nivel mundial la utilización de modelos farmacométricos no ha sido aceptada para subrogar estudios de bioequivalencia, considerando que en nuestro medio la información disponible respecto al rendimiento *in vivo* de productos utilizados a diario es generalmente inexistente, nuestra regulación podría dar un paso adelante evaluando las alternativas propuestas. Sería un movimiento innovador que alentaría la investigación y el desarrollo farmacéutico, generando una incursión en un camino que modificaría la concepción de calidad de medicamentos que tenemos hoy, y que puede tener un fuerte impacto en el futuro de nuestra industria farmacéutica.

Referencias

- ANNEAL PHARMA SPAIN, 2000. Carvedilol PHARMAGENUS comprimidos EFG. Resumen del estudio de bioequivalencia.
- Barrett J.S., Fossler M.J., Cadieu K.D., & Gastonguay M.R. , 2008. Pharmacometrics: a multidisciplinary field to facilitate critical thinking in drug development and translational research settings. *The Journal of Clinical*

Pharmacology 48(5): 632–649.

- Beal S.L. & Sheiner L.B. , 1980. The NONMEM System. *American Statistician* 34: 118–119.
- Bhattaram V. A, Booth B.P., Ramchandani R.P., Beasley B.N., Wang Y., Tandon V., Duan J.Z., Baweja R.K., Marroum P.J., Uppoor R.S., Rahman N.A., Sahajwalla C.G., Powell J.R., Mehta M.U., & Gobburu J.V.S. , 2005. Impact of pharmacometrics on drug approval and labeling decisions: a survey of 42 new drug applications. *The AAPS Journal* 7(3): E503-512.
- Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration, 2018a. FDA. *Division of Pharmacometrics*. URL: <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm167032.htm>. Accedida 11/12/2018.
- Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration, 2018b. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content. Guidance for Industry.
- Ette E.I., & Williams P.J., 2007. *Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology*. Hoboken, N.J. Wiley-Interscience.
- European Medicines Agency, 2016. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation.
- Fagiolino, P; Vázquez, M; Ibarra M., 2008. Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. En *Tópicos de actualización en neurobiología. Procesos cognitivos y mecanismos de neurodegeneración* (pp. 333–348).
- Henderson L.S., Tenero D.M., Baidoo C.A., Campanile A.M., Harter A.H., Boyle D., & Danoff T.M. , 2006. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Controlled-Release Carvedilol and Immediate-Release Carvedilol at Steady State in Patients with Hypertension. *American Journal of Cardiology* 98(7A): 17–26.
- Ibarra M., Valiante C., Sopena P., Schiavo A., Lorier M., Vázquez M., & Fagiolino P. , 2018. Integration of in vitro biorelevant dissolution and in silico PBPK model of carvedilol to predict bioequivalence of oral drug products. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 118(February): 176–182.
- Kim S.-H., Lee S.H., & Lee H.J. , 2010. Rapid and Sensitive Carvedilol Assay in Human Plasma Using a High-Performance Liquid Chromatography with Mass/Mass Spectrometer Detection Employed for a Bioequivalence Study. *American Journal of Analytical Chemistry* 01(03): 135–143.
- Kostewicz E.S., Aarons L., Bergstrand M., Bolger M.B., Galetin A., Hatley O., Jamei M., Lloyd R., Pepin X., Rostami A., Sjögren E., Tannergren C., Turner D.B., Wagner C., Weitschies W., & Dressman J. , 2014. PBPK models for the

- prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 57(1): 300–321.
- Lindembaum J., Mellow M.H., Blackstone M.O., & Butler V.P. , 1971. Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. *The New England Journal of Medicine* 285(24): 1344–1347.
- Marshall S., Madabushi R., Manolis E., Krudys K., Dykstra K., & Visser S.A.G. , 2018. Model-informed Drug Discovery and Development (MID3): Current industry good practice & regulatory expectations and future perspectives. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*.
- Medical Products Agency. Sweden. , 2008. *Public Assessment Report. Scientific Discussion. Carvsanna. Carvedilol* (Vol. SE/H/854/0). Uppsala, Suecia.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. United Kingdom. , 2011. *CARVEDILOL 3.125 MG, 6.25 MG, 12.5 MG AND 25 MG TABLETS. PL 33410/0004-7*. Londres, Reino Unido.
- Portoles A., Filipe A., Almeida S., Terleira A., Vallee F., & Vargas E. , 2005. Bioequivalence study of two different tablet formulations of carvedilol in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 55(4): 212–217.
- Schall R. & Endrenyi L. , 2010. Bioequivalence : tried and tested. *Cardiovascular Journal of Africa* 21(2): 69–71.
- U.S. Pharmacopeial Convention., 2014. *USP 37 - NF 32*. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.
- Zhao P., Zhang L., Grillo J.A., Liu Q., Bullock J.M., Moon Y.J., Song P., Brar S.S., Madabushi R., Wu T.C., Booth B.P., Rahman N.A., Reynolds K.S., Gil Berglund E., Lesko L.J., & Huang S.M., 2011. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 89(2): 259–267.

Capítulo 6 UNA MIRADA HACIA EL COMPORTAMIENTO DE LA FENITOÍNA EN EL ESCENARIO CLÍNICO: FARMACOVIGILANCIA ACTIVA

Dra. QF Marta Vázquez
Profesora Titular de Biofarmacia y Terapéutica
Directora del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de
Química – Universidad de la República

Introducción

Debido a que la comercialización de un nuevo medicamento no implica que su relación beneficio/riesgo esté definitivamente establecida, gran parte del conocimiento profundo que tenemos sobre los medicamentos se obtiene después de que el producto es comercializado y cientos de miles de pacientes lo están utilizando. Los estudios que se realizan una vez concedida la autorización de comercialización y cuando el medicamento ya se está usando se denominan estudios de fase IV. Estos estudios permiten recopilar información adicional acerca de los efectos secundarios y la seguridad, los riesgos y beneficios a largo plazo y la eficacia del fármaco cuando se utiliza ampliamente y ayuda a detectar los efectos adversos poco comunes o de desarrollo lento que es poco probable que sean reconocidos en los estudios más cortos y con menos sujetos como son los ensayos de fases I a III. Asimismo, el uso de los medicamentos en el mundo real no se limita a los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad estrictos utilizados en los ensayos clínicos; los fármacos tienden a ser utilizados en pacientes con mayor riesgo de efectos adversos. En los estudios de fase IV, es frecuente estudiar ciertas subpoblaciones especiales como son mujeres embarazadas, niños, ancianos entre otras. Cómo se comporta el medicamento en tales condiciones del mundo real es una prueba de la efectividad del medicamento.

La farmacovigilancia es la "ciencia que trata de recoger, vigilar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes" [[WHO The importance of pharmacovigilance, 2002](#)]. Surge como una necesidad al permitir la detección temprana de los riesgos asociados con los medicamentos, teniendo en cuenta que en los estudios pre-comercialización sólo se ha comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo en un reducido número de personas, lo que dificulta la detección de reacciones adversas raras y las asociadas al uso prolongado como se mencionó anteriormente.

La farmacovigilancia activa o intensiva consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, que se caracteriza por su elevada sensibilidad y fiabilidad;

especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros. Lo que realmente la diferencia de la farmacovigilancia pasiva es que busca determinar el número de reacciones adversas (falta de eficacia o toxicidad) a través de un proceso continuo. En general, es más factible obtener datos más completos del comportamiento de un medicamento en particular a través de un sistema de farmacovigilancia activa que a través de un sistema de informes pasivos. Un ejemplo de vigilancia activa es el seguimiento de los pacientes tratados con un medicamento en particular

La farmacovigilancia en general ha tenido el propósito de realizar un seguimiento de la farmacoterapia en diferentes grupos de pacientes, en los cuales existe la sospecha de algún riesgo frente al consumo de medicamentos [Maldonado et al., 2014, 2015]. Pero en el caso de los medicamentos similares nuestra propuesta es vigilar el intercambio de marcas comerciales conteniendo un mismo ingrediente activo, y evaluar cualquier afectación del estado de salud que venía gozando el paciente debido al cambio de marcas [Mastroianni et al., 2014].

La realización de estudios de bioequivalencia promedio es una forma de garantizar la calidad de los productos como bien fue expuesto previamente [Fagiolino et al., 2018]. Sin embargo, la bioequivalencia no significa equivalencia terapéutica, ya que la respuesta clínica no se evalúa en este tipo de estudios. Además, la biodisponibilidad entre dos productos bioequivalentes, evaluada partir de un estudio en voluntarios sanos, podría ser disímil cuando se evalúan los mismos productos en pacientes, como consecuencia de varias variables como las diferentes condiciones fisiopatológicas de los sujetos en estudio entre otras. Por lo tanto, es necesario evaluar los productos en su contexto natural de uso. Un método podría ser realizar estudios de bioequivalencia en pacientes con un diseño cruzado, como en voluntarios sanos. Sin embargo, los pacientes estarán sujetos a un cambio de marca, lo que conllevará quizás cierto riesgo de toxicidad o falla terapéutica cuando la enfermedad ya estaba bajo control.

Es por esta razón que proponemos otras alternativas para el estudio de las distintas marcas comerciales del mismo ingrediente activo en la práctica clínica. La alternativa a tratar en este capítulo es realizar un estudio de diseño paralelo, en el que se forman dos grupos de pacientes, que reciben solo una marca comercial por grupo. Las características tales como la condición fisiopatológica, la edad, el sexo y la etnia, entre otras, deben ser similares entre los grupos para evitar sesgos, ya que los sujetos no pueden actuar como control de sí mismos como lo harían en un estudio cruzado. Aunque el diseño paralelo no se ha establecido como un diseño habitual para la bioequivalencia, es el tipo de diseño recomendado cuando se evalúan productos con semividas de eliminación largas [WHO Technical Report Series, 2015].

En Uruguay, con la promulgación del Decreto 12/2007 [Ministerio de Salud Pública, 2007], se establecieron las bases para la demostración de la equivalencia

biofarmacéutica como un procedimiento imprescindible para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos en protección de la salud de la población, a fin de disponer en el mercado de medicamentos seguros, eficaces y de buena calidad. El mismo decreto estableció un listado de fármacos con prioridad para ser evaluados tanto *in vitro* como *in vivo* y la fenitoína (DFH) figuraba dentro de esa lista de fármacos. Sin embargo, los laboratorios que comercializaban el producto que tenía DFH como componente activo fueron eximidos de realizar estudios de bioequivalencia por parte de la autoridad sanitaria siempre que pudieran demostrar la eficacia y seguridad de los productos en la práctica clínica. Para ello se llevó a cabo un estudio de farmacovigilancia activa con las únicas dos marcas comerciales de DFH disponibles en Uruguay para administración oral (Antepil® y Comitoína®) luego de que varias otras abandonaron el mercado una vez que se promulgó el decreto de requisito de bioequivalencia.

Farmacovigilancia activa de Fenitoína

Se incluyeron en el estudio dos grupos de pacientes, uno tratado con Antepil® de 100 mg y el otro con Comitoína® de 100 mg durante el período de estudio que fue de dos años. Se administró la forma farmacéutica en la dosis establecida por el Investigador Médico antes de la inclusión del paciente en el estudio, en base a su previsión de efectividad y seguridad. En una primera instancia, y luego de transcurridos al menos quince días con la posología propuesta, se procedió a la extracción de una muestra de sangre y muestras de saliva a predosis y a lo largo del intervalo de administración. El seguimiento farmacoterapéutico posterior del paciente se realizó cada tres meses por el periodo de dos años sólo mediante muestras plasmáticas y salivales a predosis. Una nueva curva salival fue obtenida en el segundo año de seguimiento del paciente.

En las Tablas 6.1 y 6.2 se muestran las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia incluidos en el estudio que estaban recibiendo Antepil® y Comitoína® respectivamente.

	Total	Masculino	Femenino
Sujetos	33	15	18
Edad (años)	46,6 (18-75)	42,0 (18-73)	50,4 (20-75)
Peso (kg)	75,8 (45-140)	75,9 (49-140)	75,7 (45-120)

Tabla 6.1 Características de los pacientes tratados con Antepil® (95%IC)

	Total	Masculino	Femenino
Sujetos	24	12	12
Edad (años)	45,8 (18-76)	47,8 (25-76)	44,0 (18-69)
Peso(kg)	76,5 (48-108)	80,1 (54-100)	66,9 (48-108)

Tabla 6.2 Características de los pacientes tratados con Comitoína® (95%IC)

Como se puede ver en la Figura 6.1, un ensayo de disolución *in vitro* muestra una lenta liberación de fármaco para ambas marcas comerciales, pero con un inicio más rápido para Antepil®.

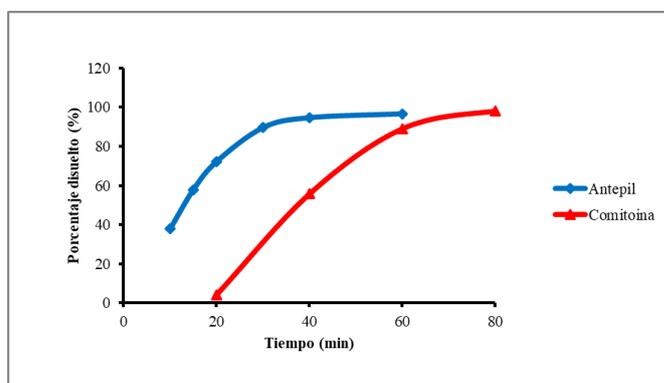


Figura 6.1 Perfil de disolución *in vitro* de las dos marcas comerciales de DFH (100 mg) en 900mL de H₂O a 75 rpm con paletas giratorias.

Esto concuerda con los perfiles salivales medios de concentración versus tiempo de ambas marcas de DFH que se observan en las Figuras 6.2 y 6.3 para Antepil® y Comitoína® respectivamente. Aunque los perfiles de saliva son similares, se puede notar un retraso del comienzo de la absorción en el perfil salival de Comitoína®.

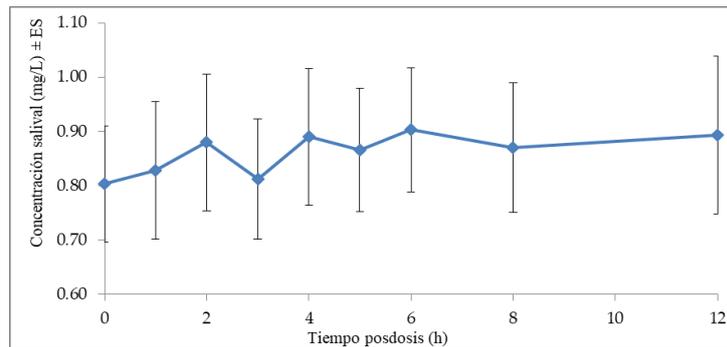


Figura 6.2 Concentración salival media *versus* tiempo de Antepil® (±error estándar)

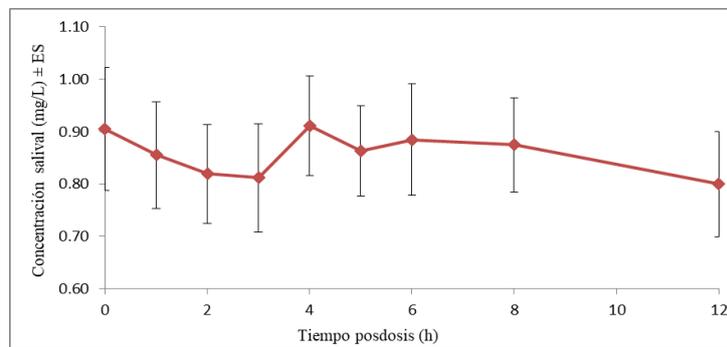


Figura 6.3 Concentración salival media *versus* tiempo de Comitoína® (±error estándar)

Se pueden observar varios picos secundarios después de la administración diurna de DFH, esto evidencia los procesos de recirculación de DFH que ya han sido estudiados por nuestro grupo y otros investigadores [Mauro et al., 1987; Howard et al., 1994; Glick et al., 2004; Alvariza et al., 2014]. La DFH podría almacenarse en los órganos del sistema digestivo para luego ser excretada a la luz del intestino delgado, desde donde puede volver a entrar en el torrente sanguíneo. Este fenómeno se vería favorecido por la sobreexpresión de los transportadores de eflujo en el canalículo biliar causado por la propia DFH [Fagiolino et al., 2011; Alvariza et al., 2014], que aceleraría el escape de las moléculas de DFH del hepatocito, que es el sitio principal del metabolismo del fármaco por CYP2C9 y CYP2C19, desviándolo hacia el lumen intestinal donde la expresión de estas enzimas es pobre, y desde donde estaría disponible para reingresar al torrente sanguíneo. Como se puede observar en ambas figuras, no hay un PTF importante.

No se encontraron diferencias significativas en las dosis normalizadas o en las concentraciones salivales y plasmáticas entre hombres y mujeres para cada marca.

Los niveles de albúmina sérica estuvieron en el rango de referencia (3.30-5.00 g/dL) en todos los sujetos y en todas las ocasiones. La comedición antiepiléptica más común en los pacientes incluidos en el estudio fue carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam y ácido valproico (DPA). No se observaron anomalías en los análisis de laboratorio para ningún sujeto o marca durante los dos años de estudio, a excepción de altos niveles de amoníaco determinados solo en algunos pacientes comedidos con DPA.

La mayoría de las reacciones adversas (RAMs) tanto con Antepil® como con Comitoína® no merecieron una reducción de la dosis de acuerdo al neurólogo tratante debido a que eran las esperadas durante un tratamiento crónico con DFH. La excepción fue la aparición de convulsiones con altas concentraciones de DFH, que se consideró como una posible reacción adversa concentración-dependiente. Las concentraciones de DFH son responsables de la sobreexpresión de los transportadores de eflujo, no solo en la zona esplácnica sino también en la barrera hematoencefálica, lo que podría ser la causa de los bajos niveles de DFH en el cerebro y la aparición de convulsiones [Alvariza et al., 2014].

Algunos pacientes que tomaban Antepil® estaban comedidos con DPA. Los niveles de amoníaco en algunos de estos pacientes fueron más altos que el límite superior del rango normal en sangre (25-94 µg/dL). Nuestro grupo de investigación ha estado estudiando el aumento de los niveles de amoníaco en pacientes bajo tratamiento con DPA [Vázquez et al., 2014; Maldonado et al., 2016]. Altos niveles de amoníaco en el cerebro pueden ser la causa de las convulsiones, ya que el amoníaco atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y en el cerebro puede conjugarse con α -cetoglutarato para formar glutamato. Esto conduce a daño cerebral, así como a la aparición de convulsiones, dada la actividad excitadora del glutamato en la membrana sináptica.

En las Tablas 6.3 y 6.4 se pueden observar las RAMs detectadas para Antepil® y Comitoína® respectivamente y la evaluación de causalidad utilizando el algoritmo de Naranjo [Naranjo et al., 1981].

RAMs	Imputabilidad		Total
	Posible	Probable	
Trastornos gastrointestinales	1	3	4
Problemas visuales	0	3	3
Somnolencia	3	0	3
Mareos	2	1	3
Disartria	0	3	3
Sangrado de encías/ hiperplasia	0	1	1
Pérdida de memoria	0	1	1
Temblor en manos	0	1	1
Problemas para dormir	0	2	2
Falta de fuerza en MMII	2	0	2
Hipotensión ortostática	0	1	1
Inestabilidad en la marcha	1	1	2
Crisis	1	3	4
Total	10	20	30

Tabla 6.3 Reacciones adversas e imputabilidad de Antepil®

RAMs	Imputabilidad		Total
	Posible	Probable	
Trastornos Gastrointestinales	2	1	3
Problemas visuales	3	5	8
Somnolencia	0	7	7
Mareos	1	5	6
Disartria	1	2	3
Sangrado de encías/ hiperplasia	0	7	7
Pérdida de memoria	0	4	4
Inestabilidad en la marcha	0	1	1
Temblor en manos	1	0	1
Dolor de cabeza	0	1	1
Hinchazón de vientre	1	0	1
Irritabilidad	0	1	1
Nerviosismo	0	1	1
Total	9	35	44

Tabla 6.4 Reacciones adversas e imputabilidad de Comitoína®

Aunque el número de RAMs fue mayor en el tratamiento con Comitoína®, la gravedad de tales reacciones fue menos intensa ya que no se informaron convulsiones debido a altas concentraciones de DFH.

Con ambas marcas, cuando se presentaron convulsiones que coincidían con bajas concentraciones de DFH, se sospechó la falta de eficacia y la dosis se incrementó de inmediato para alcanzar concentraciones que evitaran la aparición de crisis convulsivas.

Con una dosis media de 4,03 (3,77-4,29) mg/kg y de 4,34 (4,12-4,55) mg/kg para Antepil® y Comitoína® respectivamente se obtuvo una concentración media en plasma de 7,12 (5,81-8,44) mg/L y en saliva de 0,626 (0,491-0,760) mg/L para Antepil® y una concentración en plasma de 9,14 (8,08-10,2) mg/L y en saliva de 0,930 (0,780-1,08) mg/L para Comitoína®. Con estas concentraciones los pacientes mantenían sus crisis controladas.

Ensayo en paralelo para determinar bioequivalencia

Con los datos salivales obtenidos se realizó un estudio de bioequivalencia, diseño en paralelo, con una evaluación repetida de la exposición al fármaco tal cual se expuso en la introducción [Guevara et al., 2018]. Los parámetros farmacocinéticos evaluados fueron: la concentración media de estado estacionario [C_{ss}]; la concentración máxima de estado estacionario [$C_{max(ss)}$] y la fluctuación pico-valle [PTF]. Se calcularon dos intervalos de confianza del 90% (90% IC) para la relación de las medias geométricas de cada marca para cada parámetro utilizando la varianza total y la varianza residual como se puede observar en la Tabla 6.5.

Parámetro	Antepil®	Comitoína®	A/C	Usando varianza total			Usando varianza residual		
				90%IC	CV (%)		90%IC	CV (%)	
C_{ss} (mg/L)	0,700	0,698	1,00	0,754	1,33	64,2	0,844	1,19	36,7
$C_{max(ss)}$ (mg/L)	0,953	0,964	0,989	0,768	1,27	55,8	0,859	1,14	29,7
PTF (%)	54,7	52,7	1,04	0,814	1,32	53,5	0,815	1,32	53,2

Tabla 6.5 Medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos para Antepil® y Comitoína®, Antepil/Comitoína (A/C)

Los resultados muestran un 90% IC más estrecho cuando se utiliza la varianza residual en lugar de la varianza total para los parámetros C_{ss} y $C_{max(ss)}$, lo que hace posible incluir el 90%IC obtenido de la varianza residual dentro del intervalo de bioequivalencia de 0,80-1,25. Esto último no sería posible usando la varianza total.

En cuanto al PTF, como la variabilidad residual fue similar a la total, ninguno de los 90% IC pudo incluirse dentro del intervalo de bioequivalencia. Sin embargo, para los parámetros con alto coeficiente de variación (CV) intrínseco, la OMS ha aceptado un intervalo de bioequivalencia más amplio como podemos observar en la Tabla 6.6 [WHO Technical Report Series, 2015].

CV residual (%)	Límite inferior	Límite superior
30	0,80	1,25
35	0,77	1,30
40	0,75	1,34
45	0,72	1,39
≥ 50	0,70	1,43

Tabla 6.6 Límites de aceptación para determinar bioequivalencia de acuerdo al CV residual

Conclusiones y reflexiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, para los tres parámetros en evaluación, se puede concluir que Antepil® y Comitoína® son equivalentes biofarmacéuticos en el escenario clínico. La eficacia y seguridad no difirió entre ambas marcas por lo tanto también son equivalentes terapéuticos.

Teniendo en cuenta la dificultad asociada con la realización de estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos y la gran cantidad de medicamentos similares comercializados en Uruguay antes de 2007, existe una necesidad crítica de realizar dichos estudios en pacientes. Con el fin de abordar la seguridad del paciente, este procedimiento de ensayo paralelo, con una evaluación repetida de la exposición al fármaco, se convierte en una solución valiosa para demostrar la bioequivalencia de dichos productos.

Este diseño paralelo también se puede utilizar para hacer un seguimiento de los productos bioequivalentes en el entorno clínico, haciendo una farmacovigilancia activa de su intercambiabilidad en diferentes poblaciones

Referencias

Alvariza S., Fagiolino P., Vázquez M., Feria-Romero I., Orozco-Suárez S., 2014. Chronic administration of phenytoin induces efflux transporter overexpression in rats. *Pharmacological Reports* 66: 946-951

Alvariza S., Ibarra M., Vázquez M., Fagiolino P., 2014. Different phenytoin oral administration regimens could modify its chronic exposure and its saliva/plasma concentration ratio. *Journal of Medical and Pharmaceutical Innovation* 1:35-43

Fagiolino P., Vázquez M., Eiraldi R., González B., 2018. Calidad y bioequivalencia de los medicamentos -Originales, similares, innovadores- *Tendencias en Medicina* 53: 46-52.

Fagiolino P., Vázquez M., Eiraldi R., Maldonado C., Scaramelli A., 2011. Influence of efflux transporters on drug metabolism. Theoretical approach for bioavailability and clearance prediction. *Clinical Pharmacokinetics* 50:75-80.

Glick TH., Workman TP., Graufberg SV. 2004. Preventing phenytoin intoxication: Safer use of a familiar anticonvulsant. *The Journal of Family Practice* 53: 197-202

Guevara N., Fagiolino P., Vázquez M., Maldonado C., 2018. Replicate evaluation of drug exposure to study bioequivalence between two brands of phenytoin in patients. *Current Topics in Pharmacology* 22: 55-61

Howard CE., Roberts RS. Ely DS., Moye RA., 1994. Use of multiple-dose activated charcoal in phenytoin toxicity. *Annals of Pharmacotherapy* 28: 201-203

Maldonado C., Figliolo R., Mouta A., Duré C., Fagiolino P., Vázquez M., 2015. Implementing pharmacovigilance through pharmaceutical care: A three-month pilot study with patients with systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4: 213-219

Maldonado C., Vázquez M., Guevara N., Fagiolino P., 2014. Use of STOPP/ START criteria to perform active pharmacovigilance in the elderly. *Journal of Pharmacovigilance* 2: pages 1-4 <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6887.1000146>

Maldonado C, Guevara N, Queijo C, González R., Fagiolino P., Vázquez M., 2016. Carnitine and/or Acetylcarnitine Deficiency as a Cause of Higher Levels of Ammonia. *BioMed Research International*, article ID 2920108, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2920108>

Mastroianni P., Rossi Varallo F., Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., Vega M.E., Vera Galván Z., Maidana M., Acosta P., Rivero R., Barros C., Fontana D., 2014. Regulatory issues on pharmacovigilance in Latin American countries. *Pharmaceuticals Policy and Law* 16: 289-312

Mauro LS. Mauro VF., Brown DL., Somani P., 1987. Enhancement of phenytoin elimination by multiple-dose activated charcoal. *Annals of Emergency Medicine* 16: 1132-1135

Naranjo CA., Busto U., Sellers EM., Sandor P., Ruiz I., Roberts EA., et al. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutic* 30:239-45

Poder Ejecutivo de la República Oriental del Uruguay, Ministerio de Salud Pública, *Decreto N° 12/007*. 2007, p. 26

Vázquez M., Fagiolino P., Maldonado C., Olmos I., Ibarra M., Alvariza S., Guevara N., Magallanes L., Olano I., 2014. Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *BioMed Research International*, article ID 217269, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/217269>

WHO, 2002. Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Geneva, Switzerland.

WHO technical report series 992, 2015. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Forty-ninth report, Annex 7, page 131*

Capítulo 7 FARMACOVIGILANCIA DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA

Q.F. Ismael Olmos

Dirección Técnica del Departamento de Farmacia del Hospital Vilardebó

Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Vilardebó.

Introducción

La Farmacovigilancia, una disciplina que ha tenido cada vez más relevancia en las últimas décadas, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.[1] Esta actividad de salud pública está destinada al estudio de los riesgos asociados al uso de medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales. Tiene un punto central en el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). La OMS describe a la RAM como "una respuesta a un medicamento que es nocivo y no intencional y que ocurre en dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de la enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica".[2] Entonces un punto central de la Farmacovigilancia es conocer el balance riesgo/beneficio que tienen los medicamentos y afines. La Farmacovigilancia es importante también en las estrategias para fomentar una cultura centrada en la seguridad del paciente. Pero no solo las RAMs son campo de la Farmacovigilancia sino que también engloba notificaciones por errores de medicación, falta de calidad, falta de respuesta esperada y todos los aspectos vinculados al uso de medicamentos y afines.[3]

A nivel nacional la Farmacovigilancia está coordinada a través de la Unidad de Farmacovigilancia dependiente del Ministerio de Salud Pública (MSP). Dicha Unidad centraliza las notificaciones de sospecha de reacciones adversas, problemas de efectividad, de calidad, errores de medicación, y tiene una función de prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos y afines. Además, coordina el Sistema Nacional de Farmacovigilancia que está integrado por nodos periféricos de Farmacovigilancia, de prestadores de salud pública y privada, e incluye a la Universidad de la República (UdelaR). Este Sistema permite un trabajo colaborativo donde se transmite la información emitida por el MSP. Los laboratorios nacionales e internacionales también reportan las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia del MSP. Esta Unidad tiene vínculo estrecho con el *Uppsala Monitoring Centre* de la OMS que coordina la Red de Farmacovigilancia a nivel mundial.

En su documento "*Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*", la Organización Panamericana de la Salud expresa que es esencial integrar la

Farmacovigilancia en el desarrollo de la Farmacología Clínica.[4] La Farmacología Clínica es una disciplina científica del campo biomédico que estudia los efectos de los fármacos en el hombre tratando de establecer la mejor relación beneficio/riesgo en la terapéutica.[5] La relevancia del desarrollo de la Farmacología Clínica a nivel hospitalario, radica en que la misma es un ámbito de conocimiento de carácter híbrido entre la clínica y la metodología científica, y varios de los problemas relacionados con la farmacoterapia a nivel hospitalario muestran una carencia de servicios de Farmacología Clínica.[6] En el marco de mejora de la calidad y eficiencia de los servicios de salud, el uso racional de los medicamentos debe ser un concepto a desarrollar enmarcado en las actividades de Farmacología Clínica. Usar racionalmente los medicamentos, significa que los fármacos utilizados deben ser apropiados a las necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo de tiempo adecuado y al mínimo costo posible.[7]

El rol del Químico Farmacéutico a nivel hospitalario ha variado en los últimos años, pasando de un trabajo centrado en tareas administrativas, a participar directamente en los equipos de salud, centrados en el paciente. Para el Químico Farmacéutico, los conocimientos en Farmacología Clínica son necesarios para ayudar en la interpretación crítica de la literatura científica sobre fármacos y a su conversión en parámetros aplicables a la toma de decisiones junto al resto del equipo de salud. El trabajo interdisciplinario permite optimizar recursos y obtener múltiples perspectivas sobre el uso de los medicamentos. En ese sentido existen en nuestro país algunas Instituciones que trabajan en Farmacología Clínica con equipos multidisciplinarios (donde participan Químicos Farmacéuticos) tanto en el sector público como privado. El Hospital Vilardebó cuenta con una Unidad de Farmacología Clínica, asociada al Departamento de Farmacia, que desarrolla varias actividades entre las que se incluyen tareas de Farmacovigilancia. Esta Unidad, que basa su trabajo en la comunicación interdisciplinaria e interinstitucional, (con vínculo estrecho con la UdelaR, y otras dependencias de la Administración de los Servicios de Salud del Estado [ASSE]), plantea como objetivo procurar un uso racional de psicofármacos a través de tres ejes: formación, investigación y evaluación. Está conformada por Médicos Psiquiatras y Químicos Farmacéuticos, con relación directa con el resto de los profesionales del Hospital (Enfermería, Medicina General, etc.). El Hospital Vilardebó es el único centro hospitalario psiquiátrico de agudos de nuestro país, dependiente de ASSE e integrado a la red asistencial como centro de referencia nacional para el tercer nivel de atención en salud mental. Presta asistencia sanitaria a los usuarios de ASSE mayores de 15 años, en policlínica, emergencia, hospitalización y rehabilitación psicosocial. Cuenta con más de 300 camas para internación de pacientes en estado agudo o bajo proceso judicial que ameriten atención psiquiátrica.

Se presentarán dos experiencias vinculadas al uso de medicamentos en el Hospital Vilardebó, ambas vinculadas a una supuesta falta de efectividad de marcas comerciales de medicamentos. Por un lado, una notificación de falta de respuesta con

midazolam inyectable realizada por el médico Jefe de Emergencia donde se comunicaba que según sus colegas la sedación no era la esperada. Por otro lado se realizó una solicitud de compra de la marca original de lamotrigina, para ese caso se realizó una experiencia de intercambiabilidad de marcas comerciales junto al Médico Psiquiatra tratante, donde se evaluaron parámetros farmacocinéticos de seguridad, y efectividad.

Midazolam

Midazolam es una benzodiazepina que tiene un rápido inicio de acción y produce una sedación rápida y de corta duración, es utilizada en psiquiatría por vía parenteral para controlar pacientes agitados o agresivos.[8,9] En el año 2005, en el Hospital Vilardebó, existió una notificación formal por parte de los médicos de la Emergencia (a través del Encargado) de una supuesta falta de efectividad del midazolam inyectable que se compraba en ese momento (se relataba que generalmente se debían usar dos o más ampollas para sedar a los pacientes), por lo tanto se solicitaba la compra del medicamento original (Dormicum®). A partir de ese momento durante un mes, junto al Encargado de la Emergencia, se realizó un seguimiento activo de aquellos pacientes para los cuales era necesario utilizar más de una ampolla de midazolam. El resultado de ese seguimiento mostró que no existieron pacientes para los cuales fuera necesario utilizar más de una ampolla. Esta situación donde se cuestionan marcas de midazolam se traslada a otras Instituciones e incluso también sucede a nivel internacional.[10] En Argentina, en el año 2016, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) a través de su Sistema Nacional de Farmacovigilancia, diseñó un formulario exclusivamente para la notificación de falta de efectividad de midazolam inyectable.[11]

Intentando explicar la causa de estas notificaciones, se encuentra el estudio publicado en 2018, por Ibarra y col.[12] que plantea la posibilidad de que el pH de la solución inyectable de midazolam pueda tener un impacto significativo en la respuesta farmacológica tras la administración de una misma dosis, principalmente para soluciones con pH inferior a 2,9. El pH de la solución altera el equilibrio entre la forma activa de midazolam (anillo diazepínico cerrado) y la forma soluble inactiva (anillo abierto), la cual a pH fisiológico se convierte en la forma activa bajo una cinética de primer orden con una semivida de 10 minutos (Figuras 7.1 y 7.2).[13] Este proceso demora significativamente la respuesta de sedación, la cual se espera observar rápidamente tras administración IV bolo. La Farmacopea Norteamericana [USP] permite un ajuste de pH en el rango de 2,5-3,7, por lo que es posible que productos formulados en el límite inferior de la especificación presenten diferencias en cuanto al efecto producido. El trabajo de Ibarra y col. consistió en realizar un modelo PK/PD para simular el efecto producido a lo largo del tiempo tras la administración de

formulaciones con diferente pH. En la Tabla 7.1 se resumen los principales resultados de las simulaciones.

En 2016, en la Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas, se determinaron los pHs de midazolam inyectable para las marcas comerciales: Dormicum® (Roche), Midazolam ICU VITA® y Farmadorm® (Farmaco Uruguayo). Todos los pHs de las marcas comerciales mencionadas estuvieron por encima de 3,0.

Como hipótesis se plantea que posiblemente alguna especialidad farmacéutica ajustó el pH (cumpliendo Farmacopea) por debajo de 3. Esto pudo haber generado una latencia en el inicio de acción de alguna de las marcas comerciales disponibles lo que se atribuyó a una supuesta falta de efectividad. Dado que actualmente los laboratorios farmacéuticos ajustan el pH por encima de 3, no existirían razones para esperar diferencias en el efecto dependiendo de la marca comercial de midazolam inyectable.

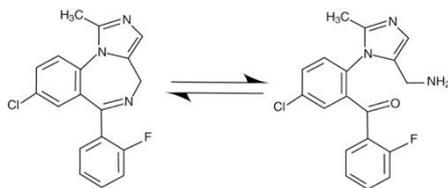


Figura 7.1 Equilibrio de estructuras de midazolam (anillo cerrado: MDZc; anillo abierto: MDZa) dependiente de pH.

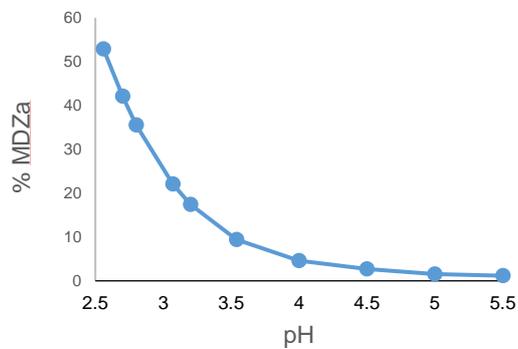


Figura 7.2 Influencia del pH en la fracción de MDZa/MDZc

pH	Inicio de acción (min)	Sedación máxima (%)	Tiempo de máximo efecto (min)
2.50	8	72,1 (IC=61,4-79,1)	15
3.25	3	76,3 (IC = 66,8-82,9)	8,5
3.70	3	77,2 (IC=73,3-86,0)	8

Tabla 7.1 Resultado de la simulación para cada uno de los pH [Ibarra y col., 2018, 12].

Lamotrigina

El presente trabajo fue publicado en la Revista de Psiquiatría del Uruguay.[14] En el año 2011 en el Hospital Vilardebó se realizó una notificación de sospecha de falta de eficacia de una marca comercial de lamotrigina (Epilepax®) recibida por el Departamento de Farmacia para una paciente en particular. Por ese motivo se diseñó una experiencia (aprobada por el Comité de Ética del Hospital Vilardebó, con consentimiento informado) de intercambio de dos marcas comerciales de lamotrigina en esa paciente implicada (Epilepax® y Lamictal®) mediante la determinación de concentraciones salivales seriadas de lamotrigina para ambas marcas. El objetivo fue evaluar el cambio entre esas dos marcas comerciales comparando los parámetros farmacocinéticos, y clínicos de eficacia y seguridad.

La paciente, de 45 años, desde 2003 su diagnóstico era trastorno bipolar tipo II, polaridad predominante depresiva. En el momento del estudio presentaba síntomas depresivos leves pero mantenidos en el tiempo, de difícil manejo terapéutico con gran repercusión funcional. Estaba en tratamiento farmacológico con quetiapina 300 mg/día, litio 600 mg/día, flunitrazepam 2 mg/día, bupropión 300 mg/día, clonazepam 1 mg/día y lamotrigina 200 mg/ día. Sin alteración de la función tiroidea. La paciente y sus familiares afirmaban buen cumplimiento farmacológico. Se revisaron en más de una oportunidad las dosis y posología, comprobándose una alta coincidencia entre lo indicado y el cumplimiento relatado. Se realizó un ateneo en el Hospital Vilardebó donde se presentó el caso de la paciente y una de las sugerencias surgidas fue solicitar a la Dirección la compra del medicamento Lamictal®, atribuyendo una supuesta falta de eficacia de la marca de lamotrigina que se estaba comprando en ese momento (Epilepax®).

El ensayo se basó en la comparación de los perfiles de concentración salival versus tiempo de dos marcas comerciales de lamotrigina, Epilepax® 100 mg (T) versus

Lamictal® 200 mg (R) acompañada de la valoración clínica y el registro de los efectos secundarios más frecuentes. En la primera fase se valoró la marca comercial Epilepax® 100 mg (T), medicación que la paciente recibía desde hacía más de un año. En la segunda, se cambió el tratamiento por Lamictal® en igual pauta de dosificación. Los fármacos concomitantes se mantuvieron incambiados durante ambas fases del estudio. Dado que es una paciente en terapia crónica no correspondió realizar un período de lavado farmacológico (washout) entre ambos tratamientos. Las determinaciones de las concentraciones salivales, la valoración clínica y el registro de efectos secundarios se realizaron nuevamente luego de 8 semanas del cambio de marca comercial. Para la determinación de la curva de concentración de lamotrigina se recolectaron muestras de saliva tras estimulación con ácido cítrico a las siguientes horas posdosis: 1, 2, 3, 4, 12, 16, 20 y 24. A la paciente se le solicitó que tomara el medicamento deglutiéndolo, sin masticar o moler. Las muestras salivales fueron guardadas en freezer a -20 °C hasta el momento del análisis. La determinación analítica se realizó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) con una técnica previamente validada. La técnica analítica tiene comportamiento rectilíneo en el rango de concentraciones salivales de 0,6 y 15 mg/L. La exactitud y precisión inter e intradía fueron menores de 7 % en los tres niveles de concentración ensayados (alto, medio, y bajo, del rango lineal de concentraciones). Las muestras se analizaron en un equipo de HPLC Shimadzu LC-6A. Se utilizó una columna Phenomenex® Luna C18 (5 µm, 100 Å, 150 x 4,6 mm) como fase estacionaria, y como fase móvil: buffer fosfato 50 mM pH 6,5 (80 %) y acetonitrilo (20 %), a un flujo de 1,0 mL/ min. La cuantificación se llevó a cabo en el ultravioleta a la longitud de onda de 277 nm. La técnica utilizada fue validada en la Unidad de Monitoreo del Hospital de Clínicas.

Análisis farmacocinético:

En las curvas de concentraciones salivales versus tiempo de ambos medicamentos se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- $C_{max_{ss}}$: Concentración máxima de estado estacionario
- $C_{min_{ss}}$: Concentración mínima de estado estacionario
- $T_{max_{ss}}$: Tiempo de máxima concentración en estado estacionario.
- $AUC_{ss}[0-T]$: Área bajo la curva desde 0 hasta T (siendo T el intervalo de administración)
- $C_{media_{ss}}$: Concentración media de estado estacionario $[=AUC_{ss}[0-T]/T]$
- PTF: Fluctuación pico-valle $[=(C_{max_{ss}}-C_{min_{ss}})*100/C_{media_{ss}}]$.

Valoración clínica:

En ambas fases la valoración clínica fue realizada por el mismo técnico. Se aplicó la escala de Hamilton para depresión (HDRS), la escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS) y la prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST).[15–17]

Se realizó una encuesta para registrar los efectos secundarios más frecuentes descritos en la ficha técnica de lamotrigina.[18]

Resultados:

La Figura 7.3 muestra los perfiles salivales en función del tiempo de las dos marcas comerciales de lamotrigina. En la Tabla 7.2 se describen los parámetros farmacocinéticos determinados a partir de las curvas salivales obtenidas en la paciente. Los parámetros farmacocinéticos de lamotrigina con ambas marcas comerciales fueron similares. Las Tablas 7.3 y 7.4 muestran los resultados de la valoración clínica y el registro de efectos secundarios, respectivamente. No se observaron diferencias en las puntuaciones obtenidas con las diferentes escalas, así como en el tipo y frecuencia de efectos secundarios comunicados con la administración de ambas marcas comerciales de lamotrigina.

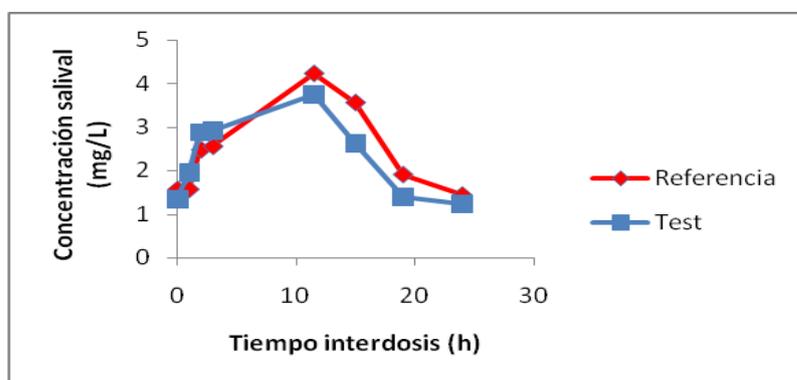


Figura 7.3 Concentraciones salivales de lamotrigina *versus* tiempo.

Parámetros farmacocinéticos	Lamictal®	Epilepax®
C _{max_{ss}} (mg/L)	4,24	3,75
C _{min_{ss}} (mg/L)	1,44	1,23
T _{max_{ss}} (h)	11,5	11,5
AUC ₀₋₂₄ (mg.h/L)	68,02	61,12
C _{media_{ss}} (mg/L)	2,83	2,55
PTF (%)	98,9	98,8

Tabla 7.2 Parámetros farmacocinéticos determinados en saliva con dos marcas comerciales de medicamentos conteniendo lamotrigina.

Escala de valoración clínica	Lamictal®	Epilepax®
HDRS*	10	11
YMRS**	15	16
FAST***	45	44

* HDRS= Escala de Hamilton para depresión

** YMRS= Escala de Young para la Evaluación de la Manía

*** FAST= Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento

Tabla 7.3 Valoración clínica obtenida con la administración de dos marcas comerciales de lamotrigina

Efecto secundario	Lamictal®	<u>Epilepax®</u>
Rash cutáneo	-	-
Temblor	-	+
Irritabilidad	+	+
Somnolencia	+	+
Vértigo	+	+
Visiónborrosa	+	+
Diplopía	-	-
Ataxia	-	-
Cefalea	+	+
Fatigabilidad	+	+
Ansiedad	+	+
Insomnio	+	+
Náuseas	+	+
Vómitos	-	-

Tabla 7.4 Efectos secundarios referidos por el paciente tras la administración de dos marcas comerciales de lamotrigina.

La falta de respuesta terapéutica constituye un problema frecuente en la práctica clínica. Su abordaje exige reconocer los múltiples determinantes. El incumplimiento terapéutico es un factor ampliamente estudiado que adquiere más relevancia en las enfermedades crónicas.[19] A su vez otros factores pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia y por tanto, la respuesta terapéutica. La administración concomitante de otros fármacos puede influir tanto en aspectos farmacocinéticos: aumentando o disminuyendo las concentraciones del fármaco en sangre, como en aspectos farmacodinámicos: potenciando o disminuyendo el efecto buscado por su interacción con el receptor.[20] El consumo de ciertos alimentos, plantas medicinales, la exposición a factores ambientales se suman a la variabilidad

farmacocinética relacionada con la edad, el sexo, la farmacogenética (variabilidad genética en la respuesta a los fármacos), entre otros.[21, 22]

A nivel internacional son pocos los estudios con características de comparación de marcas comerciales de lamotrigina en la práctica diaria. Ting y col. [23] realizaron una experiencia de cambio de marcas comerciales en pacientes epilépticos comparando Lamictal® vs lamotrigina genérico del laboratorio Teva. Según comunican los autores, en Estados Unidos los neurólogos cuestionaban, en pacientes con epilepsia, el cambio de marca original de lamotrigina a su genérico. Por esta razón realizaron una comparación farmacocinética en 34 pacientes que estuvieron en tratamiento 2 semanas con cada marca comercial de lamotrigina. Los parámetros farmacocinéticos (AUC, C_{máx}, y C_{mín}) demostraron bioequivalencia para ambas marcas comerciales.

La lamotrigina se comercializa en el mercado farmacéutico uruguayo en diferentes marcas comerciales. Todas ellas han sido registradas por el MSP. Sin embargo, ninguna ha sido sometida a estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad comparadas frente al original. Esta experiencia presenta la comparación de dos marcas comerciales en una misma paciente, teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos, clínicos y de seguridad (Lamictal® de GlaxoSmithKline y Epilepax® de Teva). En este «ensayo terapéutico» si bien presenta limitaciones relacionadas con una intervención en una situación clínica aislada, compleja y con polifarmacia, no se observaron diferencias en el AUC y las PTF entre las dos marcas comerciales. Esto indica equivalencia biofarmacéutica para este caso. No se observaron modificaciones en la valoración clínica ni en el tipo y frecuencia de efectos secundarios con el cambio de marca comercial. A diferencia de los estudios de bioequivalencia se utilizó saliva, y no plasma. La saliva tiene la gran ventaja de que no exige una punción del paciente, además, el fármaco en saliva, recolectado con estimulación, tiene un muy buen correlato con la concentración plasmática libre circulando en la sangre arterial, que es igual en todas las arterias de la gran circulación (cosa que no sucede con la concentración plasmática libre de sangre venosa), y por tanto tiene muy alta significación para determinar la molécula que se está haciendo disponible a todos los órganos del cuerpo.[24]

La semivida de eliminación de lamotrigina referenciada en la literatura es de aproximadamente 25 a 35 horas.[25] Una vez transcurridas 7 semividas de eliminación, se podría afirmar que las concentraciones salivales estarían en estado estacionario. Varios de los ensayos clínicos con lamotrigina tienen una duración de 8 semanas. Teniendo en cuenta la semivida de eliminación de lamotrigina y los estudios publicados, los autores del trabajo se definieron 8 semanas (1344 horas) del cambio a Lamictal® para valorar los parámetros definidos. Dado que la medicación concomitante se mantuvo igual en ambas oportunidades, si existiera alguna incidencia sería la misma para ambos tratamientos. Una de las debilidades del estudio fue la

imposibilidad de enmascarar los tratamientos, pero la paciente comunicó desconocer la nueva marca comercial propuesta en su terapia. Debido a que la experiencia se desarrolló en una situación de la práctica diaria no hubo período de lavado (washout), pero el tiempo transcurrido (ampliamente superior a 7 semividas de eliminación) para ambos períodos mitiga esta limitante. Dado que con ambos tratamientos la paciente presentó síntomas subsindrómicos depresivos, la causa de falta de respuesta terapéutica no parece ser debida al cambio de marca comercial. Dicha sintomatología es un reto terapéutico difícil en esta población, que impacta sobre la calidad de vida de los pacientes.[26] Pensamos que en este caso dicha falta de respuesta puede deberse a otros factores, por ejemplo, la mala evolución de la enfermedad, que deben estudiarse con profundidad y que exceden a esta experiencia.

Estas observaciones registradas en un solo paciente alientan la posibilidad de implementar un ensayo clínico con mayor número de pacientes, y así arribar a una conclusión científica poblacional respecto al intercambio de marcas comerciales de lamotrigina. Si bien es un único caso y no permite sacar conclusiones generalizables, el mayor aporte de este estudio es que se realizó en una paciente no seleccionada, «del mundo real» donde no era pertinente suspender otros fármacos, y se presumía una respuesta no satisfactoria a determinada marca comercial de lamotrigina, que no fue corroborada con la valoración Clínica ni con los estudios farmacocinéticos llevados a cabo.

Conclusiones

Estas dos experiencias de Farmacovigilancia plantean situaciones que suceden habitualmente en las Farmacias donde se solicita una marca comercial por otra. Para el caso de lamotrigina, al ser un medicamento donde la normativa no solicita estudios de bioequivalencia, el cuestionamiento puede ser válido, pero en este caso puntual presentado no se encontraron diferencias entre las marcas evaluadas. Los estudios de bioequivalencia plantean un salto en calidad en los productos y pueden evitar atender cuestionamientos que se presentan en las Farmacias.

Para el caso de midazolam inyectable, al ser un medicamento por vía parenteral, no corresponde realizar estudios de bioequivalencia, pero seguramente ajustes de pH en las formulaciones realizados por los laboratorios fabricantes, permiten que actualmente las marcas de midazolam que tenemos en el mercado tengan la respuesta esperada.

El trabajo interdisciplinario e interinstitucional permitió llegar a conclusiones sobre los dos cuestionamientos planteados.

Referencias

1. *Organización Panamericana de la Salud*. Definición de Farmacovigilancia [Internet]. Disponible en:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es
2. *World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre*. Viewpoint. Part 1. 2003.
3. *World Health Organization*. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions: why health professionals need to take action. Geneva: 2002.
4. *Organización Panamericana de la Salud*. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia Washington; 2011.
5. *Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A*. Farmacología Básica y Clínica (18ª edición). Madr Esp Editor Médica Panam. 2008;
6. *Baños Díez, Josep-Eladi, Magí Farré Albaladejo*. Principios de farmacología clínica. Masson Barcelona; 2002.
7. *Organización Mundial de la Salud*. Definición: Uso Racional de Medicamentos [Internet]. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>
8. *Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman Jr GH, Feifel D*. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med*. 2012;13(1):26.
9. *Neave G, Smithson J*. Midazolam for acute agitation in the psychiatric patient. *Aust J Hosp Pharm*. 1994;24(4):356.
10. *Alemón-Medina R, Rivera-Espinosa L, Zárate-Castañón P, Flores-Pérez C*. Sedative effect of innovative midazolam vs. generic in Wistar rats. *Acta Pediátrica México*. 2015;36(6):434-441.
11. *Sistema Nacional de Farmacovigilancia*. Midazolam: comunicación de sospecha de falta de efectividad. [Internet]. ANMAT; 2016 [citado 5 de enero de 2018]. Disponible en:
<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-fichamidazolam.pdf>

12. Ibarra M, Umpierrez M, Fagiolino P, Vazquez M. Impact of Injectable Solutions pH on Midazolam PK/PD Outcome After Bolus Administration. *Lat Am J Pharm.* 2018;37(6):1074–1080.
13. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;16(S1):11S–16S.
14. Ismael Olmos, María Alcira Frontini, Marta Vázquez, Pietro Fagiolino. Experiencia de cambio de marcas comerciales de lamotrigina en una paciente ambulatoria del Hospital Vilardebó. *Rev Psiquiatr Urug.* agosto de 2017;87(1):43-50.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56.
16. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Young mania rating scale. *Handb Psychiatr Meas.* 2000;540–542.
17. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007;3(1):5.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el usuario. Lamictal 100 mg comprimidos masticables/dispersables. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/61568/Prospecto_61568.html.pdf
19. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens M. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(12):S57–S60.
20. Tallarida RJ. Interactions between drugs and occupied receptors. *Pharmacol Ther.* 2007;113(1):197–209.
21. Shargel L, Andrew BC, Wu-Pong S. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2015.
22. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs.* 2001;61(15):2163–2175.
23. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia.* 2015;56(9):1415–1424.
24. Danhof M, Breimer DD. Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin Pharmacokinet.* 1978;3(1):39–57.

25. *Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. Clin Pharmacol Ther. 1987;42(5):535–541.*
26. *Pascual EV, Vieta E. Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos. Ed. Médica Panamericana; 2001.*

Capítulo 8 USO DE MEDICAMENTOS EN EL ADULTO MAYOR

Dra. Ana Barboza – Prof. Dr. Ítalo Savio

Departamento de Geriátría y Gerontología. Facultad de Medicina. Universidad de la República

La población uruguaya se caracteriza por tener una estructura de edad envejecida siendo su población una de las más envejecidas de la región. Uruguay se encuentra en la fase de envejecimiento avanzado, la que se caracteriza por presentar elevados niveles de esperanza de vida, tasa de fecundidad inferior al nivel de reemplazo, y una proporción elevada de personas adultas mayores en su población.

La población adulta mayor pasó de representar el 12,7% de la población en 1996 al 14,1% en 2011 [1]. La población de 80 años y más pasó de representar al 21,9% del total de personas adultas mayores del país en 1996, al 27% en 2013 [1,2]. Este fenómeno es conocido como sobre envejecimiento, ya que el porcentaje de adultos mayores de 80 años es el segmento que más crece dentro de esta población. Hacia 2050 las personas mayores serán más del 22% de la población (versión de hipótesis mínima), superando entonces a los menores de 15 años y se estima que hacia 2100 tendremos aproximadamente 13.000 centenarios [3]. Es claro que un fenómeno de esta naturaleza y dimensiones, progresivo e irreversible merece consideraciones y respuestas públicas, unas de las cuales están en el campo de la salud y los procesos implicados en la misma.

Sin embargo el envejecimiento poblacional no es una mala noticia. Es la expresión del éxito de la humanidad y sus esfuerzos en el siglo XX, el triunfo sobre los determinantes sociales. Ahora el desafío está puesto en comprimir la morbilidad y las enfermedades crónicas, en promover un envejecimiento más activo y saludable. Se trata de envejecer libre de fragilidad y dependencia y el adecuado uso de medicación tiene mucho que ver con ello.

En el campo de la salud, las consecuencias de este envejecimiento poblacional son especialmente marcadas. A la transición demográfica, se suma una transición epidemiológica que ha llevado a que la prevalencia de las enfermedades infecciosas sea sustituida por una mayor prevalencia de las enfermedades crónicas y no transmisibles, muy ligadas a determinados estilos de vida y que se presentan preferentemente a edades avanzadas. Existe a su vez un aumento de las enfermedades crónicas degenerativas y no transmisibles, que generalmente se presentan asociadas.

Esta situación es conocida como multimorbilidad y constituye un riesgo para el desarrollo de diferentes grados de fragilidad clínica, deterioro funcional, discapacidad y dependencia, con el consiguiente uso de múltiples fármacos y, por tanto, problemas relacionados con los mismos [4].

Estos aspectos, sumados a la implementación rígida de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia son las razones de la polifarmacia en el anciano, que potencialmente puede tener consecuencias negativas importantes, tales como reacciones adversas a fármacos, la interacción fármaco-enfermedad, la dosificación inapropiada o reducción de la eficacia. Las reacciones adversas a fármacos afectan el 5-35% de los adultos mayores que viven en la comunidad y hasta el 66% de los hospitalizados [5]. Además, motivan hasta el 10% de los ingresos hospitalarios en este grupo y se asocian a una mayor mortalidad [5,6]. Son factores de riesgo la edad avanzada, el sexo femenino, un índice de masa corporal bajo, la polifarmacia, la alta comorbilidad, y la discapacidad.

Un conocimiento exhaustivo de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y la Valoración Geriátrica Integral (que incluye una revisión multidimensional del individuo, abarcando las áreas biomédica, mental, funcional y social) [7] han demostrado efectividad a la hora de reducir las prescripciones y las dosis inadecuadas en este grupo de pacientes. Un apropiado régimen de medicación debería tener en consideración, por tanto, no solo las guías de práctica clínica sino también los datos aportados de manera individual por la valoración geriátrica, incluidas consideraciones sociales y económicas. Es decir la situación global de salud de la persona mayor.

Con frecuencia se observa un aumento en la variabilidad interindividual de la acción de los fármacos en los ancianos. Esto es debido, en gran parte, a los cambios fisiológicos que acompañan al anciano durante el envejecimiento, que generan modificaciones en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos [8].

Las modificaciones farmacocinéticas más relevantes son la disminución del clearance renal y los cambios en el volumen de distribución de los medicamentos. En consecuencia existe un aumento de la vida media y de la concentración sanguínea de los fármacos.

El efecto de los fármacos puede modificarse, fundamentalmente por una diferente sensibilidad en comparación con el adulto joven, sobre todo por la forma de interacción con los receptores correspondientes que conduce a una mayor o menor sensibilidad y por lo tanto a una diferencia en la intensidad en los efectos.

Existe una mayor sensibilidad a los fármacos depresores del sistema nervioso central. Los fármacos con efectos anticolinérgicos pueden producir un mayor deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer y pueden empeorar la función vesical en presencia de obstrucción o disminución de la actividad del músculo detrusor de la vejiga. Existe una disminución de la capacidad de reacción de los baroreceptores y de la respuesta vasomotora por lo que es frecuente que distintos fármacos puedan producir fenómenos de hipotensión ortostática (descenso brusco de la presión arterial al ponerse de pie), a veces de intensidad considerable. Efectos adversos de este tipo pueden favorecer las caídas.

Polifarmacia

La polifarmacia se define como el uso de múltiples medicamentos por un paciente. Deben considerarse todos los preparados que recibe el paciente, tales como medicamento dispensados sin receta, suplementos vitamínicos, y otros. El número de fármacos necesarios para definirla es controvertido, variando entre 3 a 6 fármacos según diferentes autores, siendo el número más extendido el de 5 medicamentos utilizados en forma crónica [9,10]. Algunas definiciones de polifarmacia refieren a aspectos cualitativos como el uso de más medicamentos de los que estarían indicados, la indicación de medicamentos inapropiados, la utilización de 2 o más fármacos para tratar la misma enfermedad o de 2 o más fármacos de la misma clase terapéutica [10,11].

Si bien en muchos casos el uso de múltiples medicamentos puede ser clínicamente apropiado, es importante identificar a los pacientes con polifarmacia que puede estar en mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos y por consiguiente, de padecer pobres resultados en salud. Algunos expertos han sugerido un cambio hacia la adopción del término “polifarmacia apropiada” para diferenciar entre el simple criterio cuantitativo de medicamentos y la prescripción de múltiples compuestos apropiados a la situación clínica del paciente [10].

Esto consiste en seleccionar aquellos en los que existe evidencia para su uso en la indicación concreta, que sean adecuados a las circunstancias del paciente, bien tolerados y costo-efectivos. Se habla de “medicación inapropiada” cuando el riesgo de sufrir efectos adversos es superior al beneficio clínico, especialmente si existen alternativas terapéuticas más seguras y eficaces [12].

En este concepto se considera entonces el uso incorrecto de fármacos, sea en dosis o duración, el uso de medicamentos con bajo valor terapéutico, las interacciones medicamentosas y la no utilización de fármacos beneficiosos indicados clínicamente.

Herramientas para adecuar el uso de medicamentos en ancianos

Una recomendación de buenas prácticas es monitorear el plan terapéutico implementado, revisando en cada visita la utilidad de los medicamentos y la adherencia del paciente, ya que las circunstancias de los pacientes cambian en el tiempo.

Con el propósito de simplificar esta tarea se han desarrollado en las últimas décadas múltiples herramientas para evaluar el uso adecuado de la medicación y mejorar la calidad de la prescripción en ancianos polimedificados.

Dentro de estas herramientas existen métodos implícitos, que se basan en el juicio clínico, considerando las características del paciente y la indicación de la prescripción,

y métodos explícitos, que utilizan criterios consensuados por grupos de expertos y son los más utilizados. Las más nombradas en la literatura son:

Criterios de Beers [13]: Fueron creados originalmente en 1991 por Mark Howard Beers, geriatra estadounidense, utilizando el método Delphi, con el objetivo de identificar medicación potencialmente inapropiada en ancianos institucionalizados. Se actualizaron en 1997, 2003, 2012 y 2015, contando con el aval de la Sociedad Americana de Geriátrica y pudiéndose aplicar actualmente a todos los mayores de 65 años, excepto aquellos en cuidados paliativos; tanto en la práctica clínica como en investigación. Cuenta con una adaptación española [14].

Incluyen más de 50 fármacos agrupados en 3 categorías: aquellos que deberían ser evitados, aquellos potencialmente inapropiados en ancianos con determinadas patologías, y aquellos que deberían ser utilizados con precaución.

Algunos de los fármacos contemplados en estos criterios son de venta libre. Esto refuerza la necesidad de siempre interrogar sobre fármacos auto-indicados y educar a los pacientes sobre los problemas que podrían surgir con el uso de estos productos.

Criterios STOPP / START (Screening Tool of Older People Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatments) [15]: Publicados por primera vez en 2008, y revisados en 2014, desarrollados por un equipo interdisciplinario en Irlanda, a partir de consulta a un panel de expertos europeos. También cuenta con su versión en español [16].

La herramienta STOPP incluye 80 indicadores, principalmente orientados a las interacciones droga-droga y droga-enfermedad. Los pacientes que reciben un fármaco catalogado como potencialmente inapropiado multiplican por 1,85 el riesgo de presentar una reacción adversa a medicamentos.

La herramienta START consiste en un listado de 34 indicadores basados en la evidencia, de medicamentos potencialmente indicados habitualmente omitidos. Los ítems se agrupan de acuerdo con sistemas fisiológicos y por clase de medicamentos.

Conclusiones

El proceso de prescripción en un adulto mayor debe atender los aspectos mencionados y la valoración geriátrica integral constituye la herramienta de valoración más idónea para evaluar muchos de ellos, logrando un adecuado uso de medicamentos en esta población. El adulto mayor frágil constituye un reto en la práctica clínica habitual para el médico que asiste personas mayores y para todo el sistema sanitario. Existen múltiples y valiosas herramientas que pueden ser de utilidad para adecuar la medicación en esta población.

Referencias

1. *Instituto Nacional de Estadística*. Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad. 2011; Disponible en: <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/35289/analisispais.pdf/cc0282ef-2011-4ed8-a3ff-32372d31e690>
2. *INMAYORES Ministerio de Desarrollo Social, 2014*. Revisión de indicadores de la vejez. Disponible en: <http://inmayores.mides.gub.uy/innovaportal/file/41980/1/revision-de-indicadores-de-vejez-y-envejecimiento.pdf>
3. *Oficina de Planeamiento y Presupuesto, 2017*. Cambio demográfico y sus impactos económicos y sociales: Sistema de Protección Social ante los desafíos del Uruguay al 2050. Disponible en: https://www.opp.gub.uy/images/2257_Escenarios_demograficos_Uruguay_2050-_web.pdf
4. *Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG), 2017*. Actualización sobre el posicionamiento de la SEMEG en la atención sanitaria al anciano. Disponible en: <http://www.semeg.es/uploads/archivos/Actualizacion-posicionamiento-SEMEG-atencion-sanitaria-anciano.pdf>
5. *Steinman MA, Hanlon JT*. Managing medications in clinically complex elders: There's got to be a happy medium. *JAMA* 2010;304:1592-1601.
6. *Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tattamanti M, Franchi C, et al., on behalf of SIMI investigators*. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:507-519.
7. *Rubenstein LZ*. An overview of comprehensive geriatric assessment: rationale, history, program models, basic components. In: Rubenstein LZ, Wieland D, Bernabei R, eds. *Geriatric Assessment Technology: The State of the Art*. New York, NY: Springer; 1995.
8. *Church Sera L, McPherson ML*. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clin Geriatr Med* 28 (2012) 273–286.
9. *Hovstadius B, Hovstadius K, Åstrand B, Petersson G*. Increasing polypharmacy: an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:16.

10. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L and Caughey G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics* 2017;17:230
11. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, et al. Polypharmacy in the aging patient management of hypertension in octogenarians. *JAMA* 2015;314:170-180.
12. Orueta R, Sánchez-Oropesa A, Gómez-Calcerrada RM, Arriola M, Nieto I. Adecuación terapéutica en pacientes crónicos. *Rev Clin Med Fam* 2015;8:31-47.
13. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227–2246.
14. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Spanish adaptation of Beers criteria. *An Sist Sanit Navar* 2015;38(3):375-385.
15. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213–218.
16. E. Delgado Silveira, B. Montero Errazquin, M. Muñoz García, M. Vélez-Díaz-Pallarés, I. Lozano Montoya, C. Sánchez Castellano y A. J. Cruz-Jentoft. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50(2):89–96.

Nota del editor

Quizás la mayor preocupación médica en estos pacientes sea la polifarmacia. Sin embargo, cabe agregar que la alterada función digestiva del anciano, sea tanto por su propia hipofuncionalidad gástrica como por la acción de agentes antiácidos, podría modificar significativamente las expectativas depositadas al intercambiar medicamentos supuestamente bioequivalentes. Un reciente estudio revela que la elevación del pH gástrico (aclorhidria) podría poner en evidencia una verdadera diferencia entre productos Similares, la cual habría pasado inadvertida en las condiciones normales de un adulto joven [Doki et al., *Eur J Pharm Sci* 2017, 109: 111-120].

Capítulo 9 REPENSANDO LOS MEDICAMENTOS: HACIA UNA NUEVA PERSPECTIVA EN FARMACOLOGIA CLINICA.

Dr. Gustavo Tamosiunas.

**Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la
Facultad de Medicina, Universidad de la República.**

“Creo que es imposible conocer las partes, sin conocer el todo, como conocer el todo sin conocer específicamente las partes.” Blaise Pascal (1623-1662). *Pensées*, capítulo 1.

Este tema con el que iniciamos la ronda de presentaciones y discusiones del presente proyecto, invita a descentrarnos de la actual visión fragmentada del medicamento (tanto en ámbitos académicos como ministeriales comerciales así como socio culturales).

Decíamos en un editorial reciente de nuestro boletín farmacológico (al que invitamos visitar e inscribirse), que debemos repensar la forma en que usamos (en un sentido amplio), los medicamentos en la actualidad; porque, en un porcentaje altamente significativo de situaciones, es dudosamente efectiva, extremadamente costosa, éticamente inadmisibles y peligrosamente riesgosa. Repensar los medicamentos significa reflexionar desde otra perspectiva al medicamento, de una manera quizás más humana y más vinculada al objetivo primordial del uso de medicamentos, a saber: herramientas que usadas en forma adecuada, favorecen, promueven positivamente el proceso de salud enfermedad no solo en forma individual, sino (y esto es cada vez más importante) colectivamente. Nos referimos de alguna manera a si vamos a seguir promoviendo los medicamentos como un bien más de consumo, o como un bien social, y a comenzar a tener un pensamiento global, inclusivo, integrador de las diferentes dimensiones, en una palabra desde una perspectiva sistémica.

Probablemente hace no más de 30 años no nos hubiéramos imaginado siquiera que llegaríamos a este lugar en donde si bien contamos cada vez con nuevos medicamentos, una mayor oferta de diferentes especialidades farmacéuticas, enorme cantidad de evidencia científica al respecto, sofisticados sistemas estadísticos e informáticos, y sin embargo a nuestro entender, el enorme gasto en medicamentos no ha ido paralelo a una mayor cobertura en salud de la población [OMS 2018].

Es más, hay fuertes indicios de que el impacto negativo del uso de medicamentos y del actual sistema sanitario, está eclipsando en buena medida, sus beneficios tan esperados, lo que ha llevado a desarrollar el concepto de prevención cuaternaria [Kopitsky 2013]. Veremos algunos ejemplos al respecto para luego apuntar hacia esta nueva perspectiva (que pretende un cambio mayor de paradigma) de la farmacología clínica, disciplina que estudia e investiga cómo mejorar el uso de medicamentos. Estudiar la mejor forma de usar los medicamentos significa tomar en cuenta y reconocer sus diferentes dimensiones y no quedarnos solamente con la

científico técnica, sino incluir en nuestro análisis y acción, a las dimensiones política, comercial, económica, sociocultural, clínica toxicológica, en fin sin dejar la publicitaria que ha tomado un valor enorme a partir del crecimiento de los *mass media* [Wolf M. 1987]. Debemos abandonar (y discúlpenme la repetición) la forma aislada, de pensar el medicamento para encararlo en forma sistémica, ya que forman (y a la vez participan en) un complejo sistema y por tanto su abordaje por partes (como hasta ahora ha sido), no alcanza. Según la teoría general de los sistemas [Bertalanffy 1968], en un sistema cualquiera, las diferentes partes colaboran, interactúan, se retroalimentan para poder desarrollar una función. Por tanto entender esta perspectiva, es crucial ya que, la modificación de una parte del sistema modifica el todo y especialmente, sus propiedades emergentes. Estamos habituados a desarmar el sistema, a analizarlo por partes, para su mejor estudio y comprensión. Esto ha sido importante para el desarrollo de la farmacología tanto básica como clínica en sus diferentes aspectos la farmacodinamia, la farmacocinética, la farmacogenómica, la farmacovigilancia, la farmacotecnia, y más recientemente la farmacoeconomía, la farmacología social, etc. Hemos aprendido mucho sobre diferentes partes del medicamento pero no hemos avanzado mucho en ver la dimensión sistémica, es decir todas las partes trabajando en conjunto hacia un fin, nos hemos dejado llevar por el asombro reduccionista, pero a nuestro entender hemos visto el problema (el paciente), como aldeanos, olvidando que vivimos en una verdadera “aldea global” y donde quienes toman las verdaderas decisiones sobre los medicamentos, no piensan en el receptor precisamente veremos algunos ejemplos para hacer más explícito de que estamos hablando.

Asimismo hemos ido aprendiendo los diferentes atributos de los medicamentos, y a los clásicos de calidad, eficacia / efectividad, riesgo, costo, conveniencia, le hemos ido agregando otros como el valor terapéutico, la equivalencia terapéutica entre grupos farmacológicos, las posibilidades de intercambiabilidad entre especialidades farmacéuticas similares o con alternativas terapéuticas equivalentes, la importancia de la pertinencia de los estudios necesarios para registro y/o prescripción, la accesibilidad y equidad dentro de un marco de prescripción racional y responsable, la sustentabilidad. Las claves de un desarrollo farmacéutico acorde a nuestras necesidades actuales, están en, de qué manera podremos reordenar el mercado actual del medicamento. ¿Será sustentable y sostenible la actual forma en que accedemos a las más de 2000 especialidades farmacéuticas en nuestro país por ejemplo? [Farmanuario 2018]. Todas estas especialidades con sus diferentes marcas y presentaciones, ¿son realmente necesarias con vistas a la salud o en realidad confunden y generan más errores de prescripción? Desconocemos siquiera la calidad biofarmacéutica de la mayoría de tales medicamentos que son usados a diario. Todo parece señalar que el problema es más un tema de mercado que de necesidad terapéutica, en donde el medicamento es un bien de consumo más que un bien social. Sobre esto volveremos pero es menester comenzar a pensar. Si no tuviéramos los problemas (no solo en nuestra aldea global, sino también a escala mundial) que están

ocasionando el uso de medicamentos tal como lo venimos haciendo probablemente otro sería el motivo de nuestro capítulo.

Probablemente debamos situar el verdadero inicio de la farmacología moderna, no mucho más allá de fines de la segunda Guerra Mundial, en donde el uso de analgésicos y antibióticos pasaron a ser de primera necesidad, penicilina mediante. De esta manera se inicia un cambio tanto cuali como cuantitativo en inversión económica, conocimiento, investigación en ciencias médicas tanto a nivel básico como clínico. Se desarrolla el concepto y la metodología del ensayo clínico controlado y la hasta ese momento incipiente bioestadística, dándole un marco epistemológico a lo que luego vendría a ser el nuevo paradigma de la Medicina Basada en la Evidencia [[Cochrane 1985](#)]. No vamos a realizar una revisión histórica ni a ocuparnos de si en realidad este fue un verdadero paradigma, pero movilizó a un vasto sector de la sociedad incluyendo profesionales médicos, químicos farmacéuticos, epidemiólogos, biólogos, farmacólogos, industria farmacéutica, gobiernos, colectivo social. Todos ellos cada vez con mayores expectativas en cuanto a posibilidades de los nuevos medicamentos, que vendrían a poco menos que salvar a la humanidad. La sociedad cambió mucho durante esta etapa desde esta perspectiva, y en realidad constituyó un cambio de paradigma en el sentido Kuhniano del término [[Kuhn 1962](#)].

Citando al propio Kuhn diremos: “Considero a los paradigmas como realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica”.

De esta manera el conjunto de saberes compartidos de una comunidad científica perduran en el tiempo mientras den respuesta soluciones a los problemas, cuando esto ya no es así debe cambiar dicho sistema de creencias, teorías hipótesis, en una palabra cambia el paradigma. Pero esto lleva mucho tiempo. Veamos algunos ejemplos que muestran que a nuestro entender estamos en vísperas de lo que Kuhn anunciaba, un cambio de paradigma.

Desde la llegada de los antibióticos (finalizando la 2 Guerra Mundial), la amenaza de las enfermedades infecciosas fue poco a poco desapareciendo, incluso comenzamos a pensar que determinadas enfermedades como sífilis, tuberculosis, viruela, para citar algunos ejemplos podrían desaparecer. Ni que hablar de la llegada de los psicofármacos en las enfermedades mentales, y en los centros de internación (“manicomios”) a los que nos habíamos habituado, comenzaron poco a poco a ser cosa del pasado. La comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos que iban “saliendo”, permitió avanzar en el conocimiento de nuestra biología, prostaglandinas, opioides, cannabinoides, radicales libres, y tantos neurotransmisores moduladores y sistemas homeostáticos. Las técnicas de producción y síntesis a gran escala de medicamentos con sus cada vez más sofisticados controles de calidad aseguraban pureza farmacéutica y acceso a la población que poco tiempo antes estaba destinado a unos pocos, por imposibilidades farmacotécnicas entre otras tantas

dificultades de producción, distribución y expedición. Incluso el desarrollo de farmacias permitió asegurar los medicamentos en condiciones adecuadas a la población de cercanías (en el barrio o en las instituciones de salud). Qué paradoja interesante hoy también estos medicamentos (entre otros) está destinado a unos pocos. Hoy disponemos de técnicas suficientemente sofisticadas para asegurar cobertura a la población sin embargo el problema del acceso a medicamentos continúa siendo preocupación de la OMS [OMS informe mayo 2018]

Para comprender mejor las características de los fármacos en el organismo hemos empleado el modelo de análisis reduccionista que ha permitido conocer muchos aspectos de la acción de ellos que de otro modo quizás no lo hubiéramos podido hacer. El análisis por “partes” dividiendo y generando hipótesis en base a modelos matemáticos, estadísticos, y biológicos de la misma forma que se hizo en otras áreas de la medicina fue de alguna manera muy productivo. Es así que la farmacología se dividió para un mayor entendimiento en farmacocinética, farmacodinamia, farmacovigilancia, farmacogenómica, farmacotecnia, etc. A su vez cada “compartimiento” se fue subdividiendo para aislar más el fenómeno en estudio, comprenderlo mejor para después inferir, extrapolar al organismo entero. También surgió, y especialmente en los últimos 50 años las diferentes pruebas o ensayos clínicos para determinar de una manera más adecuada pero con la misma concepción reduccionista, que permitieran a partir de “unos pocos”, aunque muy bien delimitados sujetos (sanos o enfermos) extrapolar a la población que podíamos llamar “blanco” es decir a la que iría dirigido tal medicamento. Se fueron generando así paulatinamente, las diferentes fases de desarrollo ya conocidas por todos, y que hemos naturalizado, por la cuál puede ser registrado tal o cuál medicamento para su uso en pacientes que así lo requieran. Es más, se abrió la fase IV, talidomida mediante, para la “protección” de la población de aquellos efectos que se hubieran “escapado” al modelo reduccionista. De esta manera la farmacología básica alimentaba a la farmacología clínica y ésta se iba constituyendo en una nueva disciplina dentro de las ciencias de la salud y una verdadera especialidad dentro de la carrera de doctor en medicina y también en la de Química y Farmacia. Ambos especialistas velan por el mejor uso del medicamento aunque desde perspectivas diferentes y complementarias. Si bien la farmacología clínica en el mundo ha ido ganando espacio en la elaboración de protocolos, ensayos clínicos controlados, estudios de casos, vademécum institucionales, protocolos asistenciales, monitoreo de fármacos etc. en nuestro país ha ido mucho más lento en todo sentido. En el reconocimiento del farmacólogo como especialista del medicamento, en adoptar criterios basado en los atributos principales de los medicamentos así como en el uso racional de ellos. Sin embargo tímidamente Uruguay se viene dando su lugar y comienza a pensar, discutir e intentar poner en marcha algunas de las acciones que en el mundo desarrollado ha sido adoptado hace tiempo (vigilancia, buenas prácticas, epidemiología, ensayos clínicos, seguimiento de nuevos medicamentos, fichas técnicas etc.). Volviendo a nuestra línea anterior de pensamiento.

No obstante, el problema de la simplificación, de los modelos reduccionistas, presenta la dificultad de que cuando vamos a unir las partes no logramos rearmar el todo, a veces nos sobran piezas pero muchas veces nos faltan piezas fundamentales. A estas piezas fundamentales los teóricos de la teoría de los sistemas les llaman propiedades emergentes [Bertalanffy 1967, Capra 1999]. Se requiere una visión sistémica para comprender mejor el problema. En relación al medicamento, se le agregan otros subsistemas y macro sistemas que también juegan su papel y complejizan un poco más el tema. Sin embargo por razones que comentaremos con algunos ejemplos se nos impone cada vez con más fuerza la perspectiva sistémica. Vayamos por partes pues. Si bien tenemos buen conocimiento de la farmacocinética (FC) y de la farmacodinamia (FD) de los medicamentos que usamos, existen pocos estudios y no desde hace mucho tiempo de FC/FD es decir que estudien globalmente estos aspectos y esto solo está disponible para algunos fármacos, para algunos efectos y también una vez más en determinadas condiciones. Los estudios de bioequivalencia o equivalencia biofarmacéutica por muchos años se esgrimieron como el *gold standard* de la equivalencia terapéutica, groso error que también hace poco se va enmendando. Las condiciones ideales para estudio son muy diferentes a las condiciones reales de uso y esto es cierto para todos los aspectos de los medicamentos. No sirven los argumentos esgrimidos en relación a que hay que conocer al menos en esas condiciones, que no hay otra metodología mejor, que así se exigen por parte de las agencias reguladoras. Esto es cierto pero hoy ya no alcanza, el problema de la complejidad tan soslayada e ignorada se nos impone, por una lógica de hechos consumados, como necesaria.

En un comunicado de prensa de la OMS se lanza una iniciativa para reducir a la mitad los daños graves y evitables producidos por la medicación a nivel mundial [OMS 2017]. En dicho informe se calcula que el costo mundial por errores de medicación es de 42.000 millones de dólares al año que corresponde al 1 % del gasto sanitario mundial. Se hace referencia a que la mayoría de los daños se producen cuando fallan la organización y coordinación de los sistemas sanitarios (importancia de repensar desde perspectiva sistémica).

El siguiente párrafo extraído de Torres A (2010) vuelve a reposicionarnos: “La industria farmacéutica está dominada por las grandes empresas de los países industrializados, donde 10 empresas controlan cerca del 59 % del mercado mundial. Esa hegemonía se refleja en su participación en el mercado y en el control y la dinámica del proceso de innovación. Con ventas que sobrepasan los 600 mil millones de dólares, el sector farmacéutico se encuentra en continuo crecimiento, caracterizado por una competencia basada en la dependencia de los productos. Su fuerza competitiva se basa en la investigación y el desarrollo, a la que se destinan alrededor del 12 % de los ingresos de la industria, en la apropiación de las rentas mediante el sistema de patentes y en las cadenas de comercialización”.

El debate sobre los derechos de propiedad intelectual y sus efectos sobre el acceso a los medicamentos está presente de forma creciente en los medios de comunicación y en los foros de discusión sobre comercio internacional. El "Acuerdo sobre los Aspectos de Derecho de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC)" de la Organización Mundial del Comercio (OMC) estableció nuevos y elevados estándares de protección para la propiedad intelectual, especialmente en el área de las patentes”.

Sin embargo en contrapartida: “En noviembre de 2001 los líderes mundiales firmaron la Declaración de Doha, que antepone la salud de las personas a los beneficios económicos. En la declaración se afirma que los países subdesarrollados pueden anteponer las garantías de salud pública a las leyes de propiedad intelectual de la OMC con el fin de asegurar el acceso a medicamentos genéricos más baratos”

Trascurridos ya más de 8 años con poco avance la Asamblea Mundial de Salud [OMS mayo 2018] enfatizó la importancia de invitar a los gobiernos a emplear acorde con estas directivas precedentes, poner en marcha las flexibilidades de los acuerdos de las ADPIC, poniendo como plazo período 2019-2023. Lo que significa que no es solo nuestra la preocupación sobre la necesidad de un cambio de paradigma.

Por otra parte, la psicofarmacología moderna ya lleva más de 50 años. Fue un avance importante comenzar a conocer los mecanismos de nuestro sistema nervioso central y recorrimos diferentes sistemas receptoriales, tanto a nivel post como presinápticos, pasamos a la especificidad, a adentrarnos en el núcleo (verdadera epigenética farmacológica), con la modulación de neuropéptidos factores neurotróficos y avanzamos en la noción de redes neuronales. Sin embargo el crecimiento exponencial del uso de psicofármaco en las últimas décadas nos hace pensar, si ello va asociado a una verdadera epidemia de trastornos mentales [Gotszche 2016]. Lo que si va asociado es a nuestra también creciente incertidumbre sobre su real eficacia, especialmente a largo plazo, así como a nuestras certezas sobre sus riesgos, especialmente cardiovasculares y cognitivos. En 2015 este mercado movió a nivel mundial 35 mil millones de dólares. Nos preguntamos, si en el excesivo uso de psicofármacos hay un problema psiquiátrico, metodológico, epistémico socio cultural o comercial. Mientras reflexionamos sobre su abordaje consideremos al menos como hipótesis, que probablemente nuestra actual forma de usar los psicofármacos está siendo un problema de salud pública y debiéramos pensar cómo concebimos los psicofármacos en nuestra sociedad.

Según informe de la ONU en 2011 la situación en relación a los analgésicos no era para nada alentadora. En algunas naciones las muertes por abuso de analgésicos supera a las sobredosis por drogas ilícitas. Más del 80% de la población mundial carece total o parcialmente de analgésicos para dolores moderados a severos, mientras el 10 % consume el 90 % de ellos especialmente en países desarrollados.

La forma en que manejamos los antibióticos es otro claro homenaje a la necesaria perspectiva sistémica. Como nunca contamos hoy, con un verdadero arsenal de antimicrobianos y como nunca las muertes por multirresistencia amenazan con ser un problema de salud pública a escala mundial. Antes de 1945 el problema de las infecciones y nuestra poca capacidad para enfrentarlas era un problema de salud pública y con la llegada de la penicilina y demás betalactámicos (a los que se le sumaron macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos, etc.) parecía haberse resuelto el problema (recordemos aquella alusión a la “bala mágica”). Hoy nos encontramos que conocemos sus mecanismos de acción más sutiles y prácticamente todo en relación a sus sofisticados mecanismos de resistencia, pero desde una perspectiva reduccionista, por partes. Según la OMS para el 2050 las muertes por año debido a resistencia antibiótica se estiman en más de 10 millones a nivel mundial (distribuidos aproximadamente en 4 millones en África, casi 400.000 en Sud América, así como en Europa y EEUU y más de 4 millones en Asia). El costo debido a la resistencia antibiótica para las economías del mundo será para 2050 en alrededor de 100.000 millones de dólares por año. El problema como lo hemos venido denunciando es sistémico, ético y requerirá de compromiso a diferentes niveles, ya que nuestra forma de vida probablemente deba tener que realizar algunos cambios profundos. Por ejemplo y continuando con los antibióticos recordemos que la mayoría de la demanda de antibióticos viene del mundo agrícola, el 80% de las 150000 toneladas de antibióticos fabricadas anualmente en EEUU se destinan al ganado favoreciendo la aparición y diseminación de resistencia. El año pasado el parlamento europeo hizo un informe recomendando reducción del consumo de antibióticos tanto en humanos como en animales (Recordemos que si bien en la Unión Europea ya se comenzó por ley a prohibir el uso de ATB en la producción agrícola, EEUU no se ha comprometido aún). El consumo anual en la unión europea está en 12000 toneladas para uso humano y se estima que las muertes por infección multirresistente para el 2050 superarán a las producidas por cáncer. ¿El problema es entonces solamente clínico bacteriológico o también político ecológico? El abordaje por tanto puede seguir siendo reduccionista, por especialistas y sub-especialistas o de una buena vez animarnos al cambio de paradigma y abordarlo de una manera sistémica y multidisciplinario.

Si vamos a datos de ventas de medicamentos por ejemplo tenemos que en 2014 solo en EEUU se gastaron más de 80 000 millones de dólares y en 2017 superaron los 200.000, de los cuales el 70 % representó medicamentos biotecnológicos. Si bien estos medicamentos han constituido un cambio cualitativo en la terapéutica y en la farmacología al entrar en la cadena del DNA bacteriano y “hacerlo trabajar para nosotros” (¿?), debemos reconocer que pone en riesgo la sustentabilidad de sistemas de salud de países independiente de su grado de desarrollo. En otra editorial nos hemos referido a los medicamentos de alto precio, pero es urgente una toma de decisión también en este campo y no alcanza con negociar precios más bajos, sino ponernos a repensar por qué permitimos esos precios abusivos, máxime cuando en no pocos casos el valor terapéutico es dudoso. En salud tendremos que encontrar otros medios más

allá de las actuales e inmorales condiciones de patentes, más allá de las flexibilizaciones de acuerdos ADPIC y no es posible sostener más que los medicamentos tengan el precio del mercado o de lo que a las empresas se les ocurra. Esto va de la mano con la actual campaña anti genéricos o anti biosimilares. Nos preguntamos si es posible que en estas condiciones, no se conozca (o no se permita) adecuadamente los procesos de síntesis o biosíntesis de medicamentos, pero... sin trampas [OMS 2018]. Entre la protección a la inversión y la innovación por un lado, la salud de los ciudadanos por otro en un contexto de riesgo de sustentabilidad de los sistemas, ¿no habrá alguna solución que acerque a las partes? El problema de los biosimilares es otro ejemplo, llegaron los biosimilares, tras caída de patentes, y todos nos ponemos a discutir si el rituximab biosimilar, recientemente aprobado por nuestro Ministerio de Salud, es similar al innovador, me pregunto será un problema solo del CD20 o deberíamos incluir al G20? (de otra manera el problema es farmacológico a nivel de estos diminutos receptores o económico manejado por las grandes potencias).

Que podríamos decir de los innumerables medicamentos *me too*, los de escaso o nulo valor terapéutico o lo de valor terapéutico demostrado pero insignificante en comparación con alternativas equivalentes. Tendremos que seguir gastando en los nuevos nootrópicos para alzheimer (y no estamos en contra del placebo). ¿Es posible continuar con “las evidencias” en un mundo cuya característica más llamativa es el mercado y donde el sesgo especialmente el vinculado a las creativas formas de conflictos de interés (patrocinado y fomentado por expertos, revistas arbitradas, sociedades científicas agencias sin olvidar la colaboración Cochcrane) van mutando para mantener el mismo objetivo? Parece que nuestra sociedad está anestesiada, tiene reducida su capacidad de respuesta y no se indigna frente a estas enfermedades de nuestra época. Hemos cambiado el paradigma de aquellos profesores que “todo lo sabían” por su experiencia y estudio, pero con muchas veces poca evidencia científica, por el de la Medicina Basada en la Evidencia que resultó (salvo honrosas excepciones) un cambio desde la duda epistemológica a otra peor: la duda ética.

Las características de los sistemas han sido muy bien planteadas por Bertalanffy y otros teóricos como Edgar Morin [Morin 1999 y 2007] y que resumiremos muy apretadamente aquí. En un sistema las diferentes partes se agrupan en forma organizada, coordinada, interdependiente hacia un objetivo o fin. Aquello que afecta a una de las partes puede alterar otras más distantes e incluso a todo el sistema. Los sistemas pueden ser abiertos o cerrados, en nuestro caso nos encontramos frente a sistemas abiertos. Hay propiedades propias del sistema que no están en sus componentes y a ellas se las llama propiedades emergentes, desaparecen cuando se analiza el sistema en partes. Los diferentes bucles de retroalimentación se interconectan hacia arriba con sistemas más complejos o macrosistemas y hacia abajo con otros más simples o subsistemas, de cualquier forma hay un sentido organizacional de los sistemas.

Al permanecer en el paradigma o visión reduccionista corremos el riesgo de no tener en cuenta las propiedades emergentes y en realidad formar parte del engranaje de otros sistemas que quizás no estemos de acuerdo porque no lo vemos desde nuestro compartimiento “estanco”. No comprendemos que nos encontramos en un sistema de vasos comunicantes, siguiendo una analogía con los sistemas hidráulicos.

Al considerar la conocida cadena del medicamento, por utilizar una analogía conocida, entramos en el concepto del medicamento como sistema [Laporte & Tognoni 1993]. Un sistema está formado por un conjunto de componentes que tienen un fin determinado. Es decir cada parte actúa como engranaje de algo mayor, de un objetivo o motivo por el cual se define. Las partes en sí mismas no tienen valor como tales sino en la medida que participan del sistema. A su vez existen múltiples sistemas tanto hacia arriba (macrosistemas) como hacia abajo (subsistemas) de tal manera que también es difícil no ya aislar una pieza del sistema sino aislar un solo sistema del conjunto sin afectarlos. Los sistemas pueden ser cerrados o abiertos, y el que nos ocupa en este momento es el sistema abierto. Los medicamentos forman parte de subsistemas abiertos. Nosotros, nuestro organismo es un sistema que citando nuevamente a Morin, decimos que somos un sistema auto eco organizado. Es decir que nuestra organización es hacia adentro nuestro y hacia el medio ambiente. Estamos intercambiando información y energía con nuestro medio. Ese intercambio es vital para nosotros y para el resto de la vida (hasta medicamentos intercambiamos, pero eso lo veremos luego). No solo intercambiamos oxígeno y dióxido de carbono, también diferentes contaminantes que producimos y eliminamos al medio. El concepto de eliminación desde la perspectiva sistémica ecológica (y toxicológica) tiene un sentido diferente, ya que qué significa eliminar si dicha sustancia (llámese antibiótico, fosfatos, plaguicidas o psicofármacos), permanece en el lugar donde habitamos y quizás habitaremos. Intercambiamos información hoy como nunca en la historia de la humanidad. Hoy el concepto de noosfera es más real que cuando fue enunciado en el sentido de una verdadera red del conocimiento (ver el desarrollo de Morin al respecto). Pero siguiendo con esta breve reseña sobre sistemas abiertos y nuestra perspectiva de los medicamentos. Entre las características de los sistemas están la sinergia (explica como el todo es más que la suma de las partes), retroalimentación (puede ser positiva o negativa y explica las inter-retroacciones entre las partes), la homeostasis (procesos de autoregulación del sistema para mantener ciertas propiedades constantes permite acomodarse o adaptarse a nuevas condiciones tanto favorables como desfavorables), equifinalidad (los mismos resultados pueden originarse con orígenes y mecanismos diferentes y recíprocamente mismos orígenes pueden dar resultados diferentes), entropía (los sistemas tienden a mayor entropía y por tanto a desaparecer generando nuevos), emergencia (las cualidades o atributos de los componentes de un sistema tienen sentido dentro de dicho sistema, son contextuales el conocimiento de los componentes no nos aclara su emergencia) organización (patrón de interdependencia entre los sistemas). No podemos analizar y ejemplificar cada una de estas propiedades

en la farmacología por razones de espacio, pero aplicaremos algunos de estos conceptos a continuación ya que nos permitirá explicarnos mejor esta perspectiva.

Comencemos por la farmacovigilancia por ejemplo. Constituye la fase IV del desarrollo de los medicamentos, desde un punto de vista llamémosle clásico. Pero podemos seguir pensando que la farmacovigilancia es solamente reporte de sospecha de reacciones adversas. Si estamos en un sistema la información debe ir y venir, retroalimentar para lograr la sinergia. Además cuando consideramos al medicamento desde sus dimensiones una pueda potencia o anular a otra (bucles de *feedback*), pero si solo miramos el medicamento (especialmente si es nuevo) solo por sus potenciales (y generalmente sesgadas) virtudes, el sistema no funciona. El cambio hacia un modelo sistémico de farmacovigilancia urge.

Los ensayos clínicos, el *gold standard* de la evidencia. Una vez que contamos con ensayos clínicos controlados pensamos que teníamos el *gold standard* que necesitábamos. Sin embargo luego de discusiones sobre fuerza de la evidencia y categorización de la misma, comenzaron los problemas ya que un ensayo clínico no alcanza aunque esté perfectamente elaborado, surgiendo las consiguientes categorías de si se necesitaba ser multicéntricos o ello reducía la homogeneidad, luego la corroboración, que no alcanzó y por supuesto las revisiones sistemáticas los metanálisis (Cochrane mediante). Pero luego nos dimos cuenta que la eficacia no alcanza como atributo sino que necesitamos efectividad por tanto la extrapolación de tales estudios se puso en tela de juicio y comenzamos a necesitar los estudios en el mundo real. Cada etapa constituyó una nueva aproximación, la aparición de otro sistema con sus propiedades emergentes. Nos dimos cuenta que necesitábamos saber que ocurre con el paciente en concreto y que una cosa es la información para las agencias sanitarias y otra la información para la decisión clínica. Esta a su vez no se puede basar en aquella evidencia aunque si tomarla en cuenta como un circuito (subsistema) más del sistema. Sin embargo esta pequeña diferencia entre eficacia y efectividad llevó a gastos considerables en su momento, con fuertes recomendaciones, dado que era la última evidencia disponible, pero no se consideró la interdependencia con los otros sistemas (sanitarios, institucionales, sociales, comerciales). El abordaje aislado de la evidencia de los congresos duró lo que dura un suspiro lamentablemente no pocas veces. Qué hacemos con esos expertos y líderes de opinión cuando se esfuma la fantasía, siguen siendo expertos? Nos han pedido disculpas por haber malinterpretado los resultados de estudios sesgados? Por haber continuado siendo cómplices del reduccionismo mercantilista? Repensemos una vez más. Hay incluso medicamentos que brillan como aquellas estrellas que vemos en el cielo pero que ya han dejado de emitir luz es decir que cuando las vemos destellar muchas veces se conoce que han dejado de hacerlo. Para que no parezcan estas líneas muy etéreas recordemos ejemplos como el del rofecoxib, mibefradil o rimonabant que a muy poco de salir hubo que retirarlo por sus riesgos, probablemente conocidos o sospechados al

menos. El pensamiento reduccionista una vez más falló al tomar en cuenta algunas evidencias y perderse entre los componentes de un sistema sin considerar su finalidad.

Los estudios de bioequivalencia y la equivalencia terapéutica. Hemos avanzado con los diferentes estudios de calidad físico químico bacteriológica, farmacéutica y biofarmacéutica con el reconocimiento de la biodisponibilidades relativas entre marcas comerciales y desarrollamos las unidades de bioequivalencia. Sin embargo más allá de los conocidos $\pm 20\%$ caímos otra vez en el reduccionismo y la super-especialidad, dividiendo los componentes del sistema, no considerando sus diferentes interconexiones y como ya comentamos, el todo no está en el análisis de las partes. Transcurrieron aproximadamente 10 años desde que el Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos (CEBIOBE) de la Universidad de la República se instalara en el Hospital Español, donde se trabajó y se naufragó en el mismo barco del reduccionismo. Lo peor es que se perdió un tiempo valioso de educación de la población (incluyendo industria farmacéutica, profesionales de la salud, gestores) para entender el real significado de tales estudios, como pasos iniciales hacia un sistema de medicamentos más responsable, efectivo, eficiente, y menos riesgoso. Las listas de medicamentos a evaluar no solo no crecieron sino que disminuyeron, los estudios no se realizaron en la medida que el mercado lo requería, se lo vio como un obstáculo más que como una oportunidad de entrar en la innovación y además poco a poco quedó claro que bioequivalente no significa equivalente terapéutico, aunque por mucho tiempo e incluso hoy se lo puede leer, en recomendaciones de los expertos de la OMS (una vez más la extrapolación simplista). Aparecieron escollos propios de la interacción con los sistemas vivos, como ser las diferencias según sexo, según ritmos biológicos, alimentación, sistemas enzimáticos, sin entrar en las interacciones propias de los pacientes por sus comorbilidades, entre otras tantas cosas. Fue un tímido avance pero, ¿era pertinente centrarse exclusivamente en algún componente del sistema sin considerar el sistema en su conjunto? Pasó algo parecido con lo que comentamos de los estudios clínicos de eficacia efectividad. Al mismo tiempo de que se creó en la Universidad de la República el CEBIOBE, se creó también el Centro de Farmacología Clínica, el cual tomaría en cuenta los aspectos multidisciplinarios sistémicos, más próximos a los problemas reales de nuestra población. Sin embargo, no hubo apoyo para que su implementación prosperara.

Los sistemas de patentes de medicamentos cambiaron buena parte de las reglas de juego en lo que a terapéutica se refiere. Sin embargo no fue decisión de profesionales de la salud, gestores, investigadores clínicos, químicos farmacéuticos, gobiernos preocupados por el acceso a los medicamentos, agencias, no, nada de ello; fueron empresarios en reunión de la OMC (organización mundial de comercio) quién cambió de alguna manera nuestro destino. Aquí se pensó de una forma sistémica al medicamento, formando parte de un sistema comercial, económico financiero, no de salud. Hoy muchas autoridades y expertos internacionales nos dicen es imposible

pensar los medicamentos sin el incentivo que significa las patentes. ¿No habrá que repensar esto también? Si se necesitan las protecciones para recuperar la inversión que se hizo, por qué no conocemos exactamente el costo de los medicamentos y realmente cuando se recuperan estos. El sistema de patentes está llegando al máximo de entropía según nuestro pensar (y pesar), vislumbramos nuevos sistemas en marcha pero debemos participar todos, o un poco más de los que actualmente lo hacen esgrimiendo que se hace por nuestro bien. Ahora bien si debemos esperar 20 años para que caiga una patente y poder contar con medicamentos similares /genéricos a menor costo, ¿significa que la salud puede esperar? Además si son de mejor calidad los innovadores por qué laboratorios de innovadores cuentan también con “secciones” de genéricos...y en todo caso por qué no es posible compartir “adecuadamente” la receta, con sus correspondientes especificaciones que permitan adecuada síntesis. ¿Se trata pues de un tema biológico, farmacológico a nivel de receptores, de complejos mecanismos de transporte a través de membranas, de biodisponibilidades, de sistemas enzimáticos o hay factores interdependientes de otros macrosistemas que nos impiden reflexionar sin sesgo?

Los listados de medicamentos son otra forma simplista reduccionista de ver el problema. En realidad las listas son partes de un sistema de vademécum dentro de un sistema de gestión de los medicamentos dentro de un sistema de administración hospitalaria dentro de un sistema nacional de salud y podríamos continuar tanto hacia lo macro como hacia lo meso o micro sistemas que involucran el medicamento. Las listas no son solo restrictivas, son el producto de sistemas en marcha que aseguren acceso a determinada población de medicamentos cuando se les necesite, en las mejores condiciones, de aquellas especialidades que reamente hayan demostrado ser más efectivas y menos riesgosas y al mejor costo posible para la sociedad. Por eso dependen de comités de terapéutica, reuniones de expertos, protocolos asistenciales, proyectos de investigación clínica con medicamentos, programas de farmacovigilancia intensiva y activa, categorización de la prescripción, educación, monitorización, controles de calidad, gestiones de riesgo de medicamentos, procedimientos claros, buenas prácticas de prescripción, gestión de residuos y así sucesivamente las diferentes piezas del engranaje sistémico se van interconectando hacia adentro y hacia afuera, y cuando se lo ve como un listado se pierde el sentido la finalidad del sistema.

Nuestro conocimiento necesita una reforma del pensamiento, hacia estos aspectos es decir contextualizados, interdependientes, eco organizados, con responsabilidad social, basados en información e investigación pertinente; de esta manera lograremos a nuestro humilde entender iniciar un nuevo ciclo de sistemas que sea más solidario, sustentable con el medio, eficiente, menos riesgoso y que nos honren generaciones futuras (y no tanto).

Hemos avanzado porque muchos de estos aspectos se están conociendo, pero falta arrancar hacia otro paradigma, basado en conocimiento científico pertinente, inclusivo, multidisciplinario que atienda las necesidades actuales, ético poniendo en el centro la salud y no la enfermedad, el paciente y no una estadística (que por lo demás viene demostrando grandes debilidades), el todo y no la suma de algunas partes. En cada ejemplo que hemos dado se nota que el problema requiere repensar más allá de nuestra zona de confort, para el caso de la farmacología requerirá tomar en cuenta esas otras dimensiones del medicamento para llegar a una solución. Estamos en condiciones de hacerlo y apelando a aquella concepción de Morin de la noosfera, pienso que la utilización adecuada de las redes sociales serán una vía de integración y acceso a una nueva forma de concebir al medicamento (¿solo al medicamento?), ya que bien utilizadas nos permitirán trabajo colaborativo para entrar en un modelo que incluya lo aprendido, pero sea responsable con nuestra y próximas generaciones.

Referencias

Bertalanffy K., 1968 (1ra. edición en inglés). Teoría general de los sistemas: fundamentos desarrollo y aplicaciones. Traducción de Juan Almela. Fondo de cultura económica. México 1976.

Capra F, 1999. La trama de la vida. Una nueva perspectiva de los sistemas vivos. 2da Edición, Editorial Anagrama, Barcelona.

Cochrane A.L. 1985. Eficacia y eficiencia. Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios. Salud Pública. Editorial Salvat.

Farmanuario, 2018. Guía Farmacológica y Terapéutica que incluye la totalidad de los principios activos y presentaciones comerciales de los medicamentos disponibles en el país. Contacto: farmanuario@farmanuario.com

Gotszche P, 2016. Psicofármacos que matan y denegación organizada. Editorial Libros del Lince.

Kopitosky K, 2013. Prevención cuaternaria: se pueden y se deben limitar los daños por la actividad sanitaria. Rev. Hosp. Ital. B. Aires 33(3): 90-95.

Kuhn T, 1962. La estructura de las revoluciones científicas. Fondo de cultura económica Mexico

Laporte JR y Tognoni G, 1993. Epidemiología del medicamento. Editorial Masson Salvat.

Morin E, 2007. Introducción al pensamiento complejo. Editorial Gedisa.

Morin E, 1999. Los siete saberes necesarios para la educación del futuro. Elaborado para la UNESCO.

OMS 2018 La escasez mundial de vacunas y medicamentos y el acceso a ellos. Consejo Ejecutivo 142 reunión. Enero 2018.

OMS 71 Reunión mayo 2018: acceso a medicamentos y hoja de ruta. Innovación y sistemas de patentes.

Torres Domínguez A, 2010. Medicamentos y transnacionales farmacéuticas: impacto en el acceso a los medicamentos para países subdesarrollados. *Revista Cubana de Farmacia* 45(1)97-110.

Wolf M, 1987. La investigación de la comunicación de masas. Crítica y perspectivas. Colección dirigida por Umberto Eco,

Capítulo 10 CÓMO Y CUÁNTO PAGAMOS LOS MEDICAMENTOS EN URUGUAY

Dra. QF Virginia Olmos
Presidente de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay

Una preocupación de los sistemas de Salud del mundo, como lo establece la OMS, es mejorar el acceso de la población a los medicamentos. Cada día aparecen nuevos medicamentos de tecnologías más complejas, de terapias dirigidas que han aumentado notablemente el costo de los medicamentos y con ello se hace más difícil que los mismos lleguen a toda la población.

El acceso a los medicamentos está condicionado por su precio de venta en los diferentes canales de distribución. Ese precio está conformado por el costo más el margen de ganancia de quienes intervienen en el proceso, Industria Farmacéutica incluida. Los costos reales son confidenciales, pero sabemos que están conformados por diferentes componentes que contribuyen al valor final. En aquellas industrias que hacen I+D, se refleja esa inversión en el precio, sobre todo durante los años protegidos por las patentes.

En el costo final también se consideran los costos de producción, (que también es un dato reservado), análisis fisicoquímicos, biológicos, los costos asociados a los recursos humanos que intervienen en los procesos de éstos medicamentos.

La mayoría de los medicamentos innovadores se basan en investigaciones que se desarrollan en universidades, instituciones sanitarias y centros de investigación. Las compañías farmacéuticas invierten fuertemente en aquellos medicamentos más prometedores.

El Precio es el valor con que se vende al mercado. Los diferentes precios según el mercado son dependientes de varios factores:

- Volumen de compra
- Tiempo prometido para mantener el producto como el elegido.
- Canal que lo adquiere
- Competencia en el mercado

Los canales de distribución por los cuales llega el medicamento a la comunidad son los siguientes:

- Farmacias comunitarias (droguerías incluidas)
- Instituciones del SNIS: Públicas: ASSE, UCA, MSP, IMM, FNR y Hospitales Militar y Policial. Privadas: Mutualistas, Seguros privados.

- Canales ilegales: Ferias vecinales y locales comerciales no habilitados para la venta de medicamentos.

Los proveedores de medicamentos son los laboratorios farmacéuticos, agrupados en su mayoría según sean fabricantes en Uruguay o importadores en dos cámaras:

- ALN (Asociación de Laboratorios Nacionales)
- CEFA (Cámaras de Especialidades Farmacéuticas y Afines) Industria Multinacional de Investigación y Desarrollo.
- Otros

Cada canal de distribución tiene diferentes características de compras. Las farmacias y droguerías pueden comprar todo tipo de medicación. En general la utilizada para internación no tiene demanda, aunque podrían comprarla. Los precios al público están estipulados en una lista de precios y la mayor o menor ganancia de las farmacias están en comprar por mayores cantidades a través de bonificaciones. Pagan en plazos cortos. Este es el canal que paga más caro los medicamentos y que por ende le llega más caros al usuario.

Las mutualistas, negocian directamente, no es habitual realizar llamado a precios. Pagan generalmente a mes de compra más 60-90 días. Al público le llega a través del pago de una tasa moderadora.

El Estado compra por licitación pública centralizada a través la Unidad Centralizada de Adquisiciones (UCA) que se encuentra en la órbita del Ministerio de Economía y Finanzas. Incluye Ministerio de Salud Pública (MSP), Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas (DNSFFAA), Hospital Policial, y todos los organismos que se rigen por el TOCAF.

La situación del Fondo Nacional de Recursos (FNR) es distinta, dado que es un organismo para-estatal que se rige por el derecho privado, por lo que puede llamar a precios así como negociar en forma privada si lo consideran conveniente. Como fiscalizador tienen una comisión de compras formado por representantes de distintos interesados que actúa como la última palabra en las negociaciones.

En la Figura 10.1 se muestra la distribución de ventas en el año 2017 en unidades de medicamentos, según datos aportados por CEFA. Se observa que las compras públicas significaron el 26% del total.

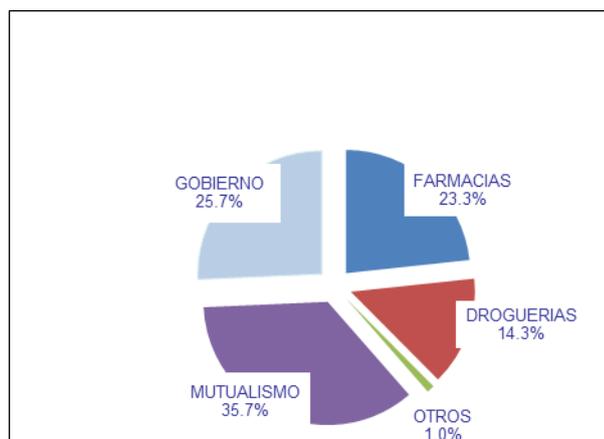


Figura 10.1 Representación de las ventas del mercado en el año 2017. Fuente CEFA

Si observamos la evolución de las ventas de unidades de los últimos diez años (Figura 10.2) veremos que el canal estatal es el que más ha crecido, aunque el mismo haya sido discreto, en ventaja al canal privado que es el que bajó, cambiando además la relación dentro del mismo entre las droguerías que en el año 2007 tenían el porcentaje mayoritario de ventas del canal privado al 2017 que creció notoriamente la farmacia privada frente a ellas. Sin embargo el canal mutual permaneció estable en los últimos 10 años. En las Figuras 10.3, 10.4 y 10.5 pueden observarse los desempeños individuales de cada canal. [1]

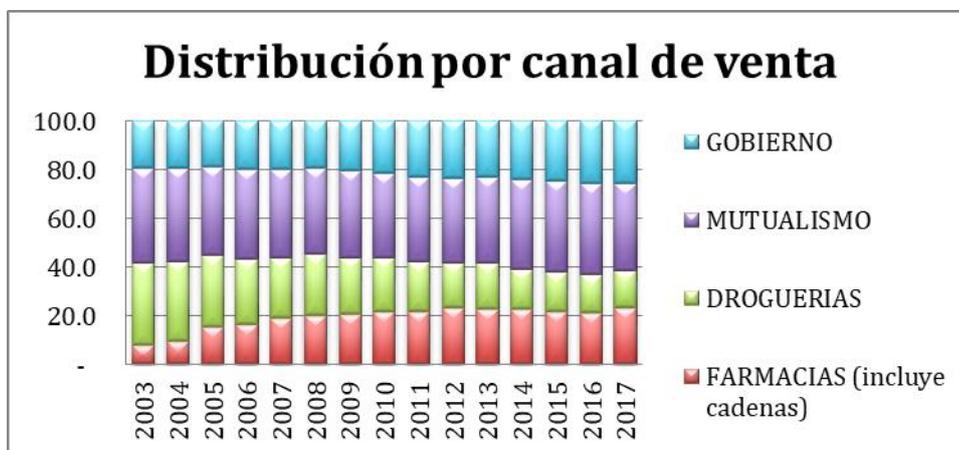


Figura 10.2 Representación gráfica de ventas en el mercado según el canal de compra en los últimos 10 años. Fuente CEFA.

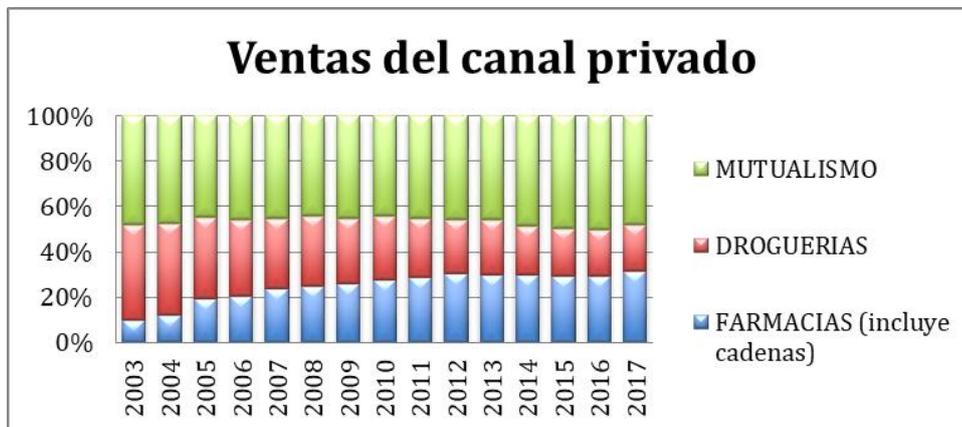


Figura 10.3 Representación de las ventas únicamente en el canal privado. Fuente CEFA

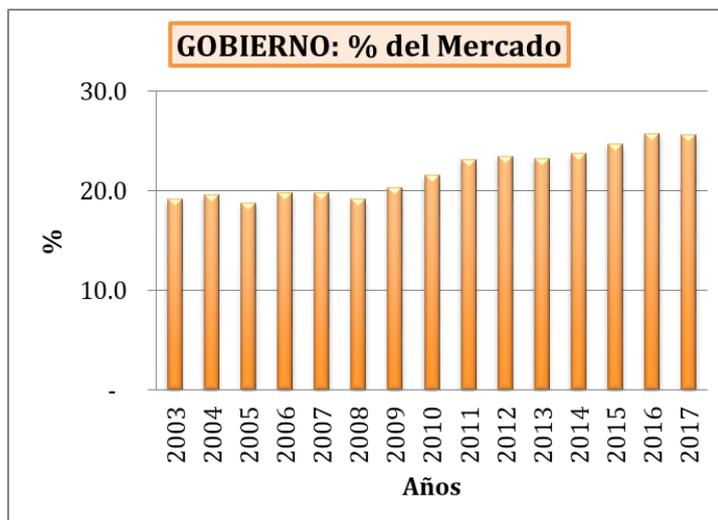


Figura 10.4 Representación de las ventas en el canal público. Fuente CEFA.

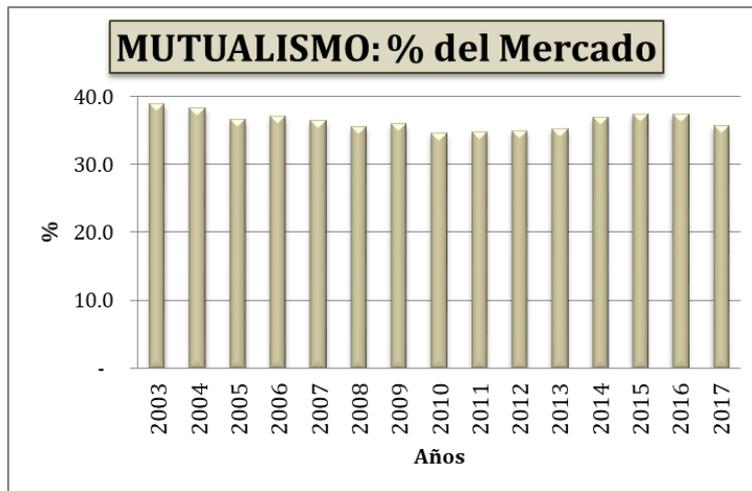


Figura 10.5 Representación de las ventas en el mutualismo. Fuente CEFA.

En cuanto a las ventas en dólares podemos observar en la Figura 6 que el mutualismo es el más alto en valores, levemente mayores en los últimos dos años pero mantenido en el entorno de los 190 millones de dólares al año. El canal estatal ha crecido 20 millones de dólares en el último quinquenio. En el canal privado tenemos que las farmacias, luego de un largo descenso volvió a crecer, llegando al entorno de los 130 millones de dólares al año, y las droguerías con un notorio descenso en el año 2016, repuntando en el año 2017 pero aún más bajas en 10 millones de dólares al año en el año 2017 respecto al 2013. Obsérvese que juntos, el canal privado reúne ventas superiores a 210 millones de dólares al año.

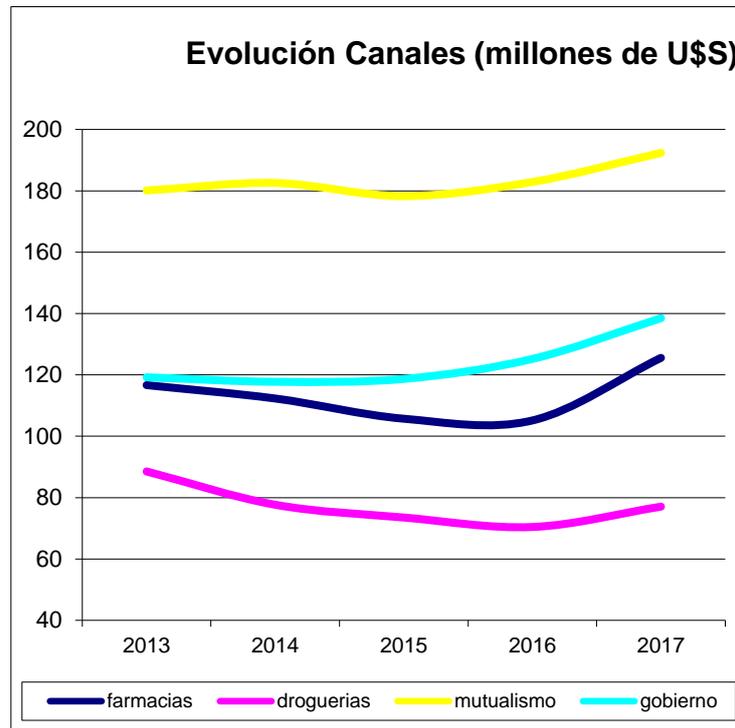


Figura 10.6 Representación de las ventas en dólares por año en los cuatro canales. Fuente CEFA.

Analizando las ventas de los diferentes canales por cada cámara de laboratorios podemos observar en la Figura 10.7, donde se representan en dólares las ventas de cada cámara, que en todos los canales la cámara que más medicamentos vende es la de ALN. Sin embargo si analizamos en la Figura 10.8 el precio promedio de venta de los mismos se nota una superioridad de CEFA, con un máximo en el canal estatal, según datos aportados por ALN. En suma a pesar de tener el precio promedio más bajo en ALN sus ventas en dólares son mayores por la cantidad de unidades que venden [2]

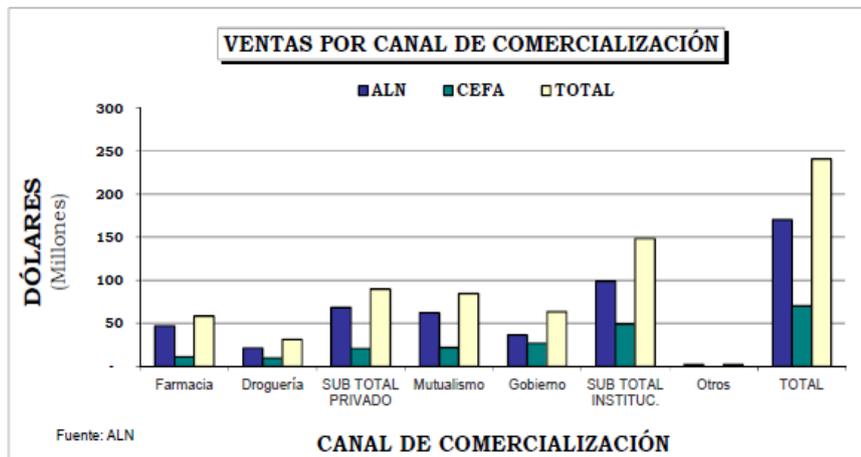


Figura 10.7 Representación de las ventas en dólares por cada cámara de Laboratorio.
Fuente ALN

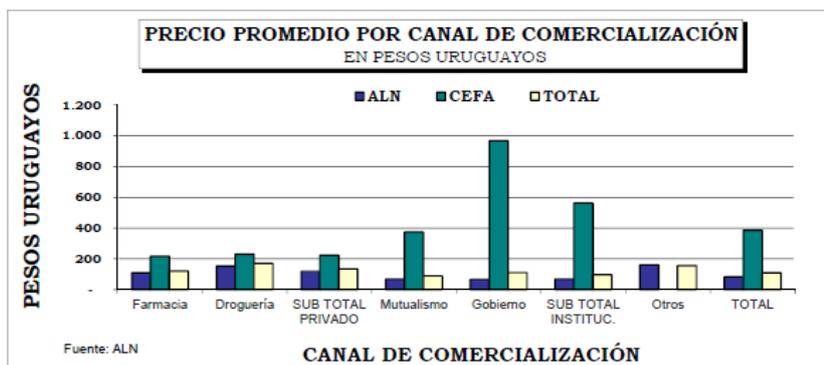


Figura 10.8 Representación del precio promedio en pesos uruguayos por cada canal.
Fuente ALN

Como es el gasto de medicamentos

En nuestro país en términos globales, 55% del gasto medio por individuo del sistema de salud corresponde a la atención ambulatoria a nivel de los prestadores integrales y el restante 45% a servicios de internación en estas organizaciones y a las prestaciones del FNR. EL gasto total de medicamentos en promedio 9 % del gasto medio por usuario del SNIS. [3]

En el año 2016, el grupo en el que el gasto en medicamentos adquiere mayor relevancia es el de las mujeres entre 45 a 64 años, grupo en el cual el medicamento representa 11% del gasto medio total. [3]

Las Instituciones tienen que brindar los medicamentos que están incorporados en el anexo 1 del Formulario Terapéutico de Medicamento (FTM). Los medicamentos de alto costo están en el anexo 3 y los financia el FNR. Ese gasto representa 14% del gasto total en medicamentos. Un gran número de medicamentos de alto costo son medicamentos biológicos.

Medicamentos de Alto Costo

La aparición de medicamentos biotecnológicos ha revolucionado la terapéutica de enfermedades graves y catastróficas, y mejorado la calidad de vida en ciertas enfermedades degenerativas y oncológicas. También han aumentado el gasto destinado a la medicación como resultado de su proceso de obtención y producción complejo, y la protección de patente que asegura el retorno a quien realiza el I+D, pero habilita al aumento de los precios al público en mercados no regulados, como el nuestro.

Se proyecta que la presencia de biosimilares competidores en el mercado disminuirá los costos de las terapias biológicas significativamente, aunque en menor medida que los fármacos genéricos, pudiendo representar un descuento de hasta el 20% y el 40% del precio en comparación con el agente de referencia. Un estudio realizado en los Estados Unidos señala que si solo 11 biosimilares ingresaran al mercado, se podrían ahorrar 250 mil millones de dólares entre el 2014 y 2024, esperándose que el beneficio incremente a medida que el número de patentes vencidas sea mayor [4,5]

La sustitución por biosimilares es donde han puesto el foco las autoridades sanitarias del mundo y América Latina, para mejorar el acceso a éstas terapias. Este proceso aún es resistido por algunos pacientes y profesionales médicos para el caso de anticuerpos monoclonales por la complejidad de las moléculas y la necesidad de contar con estudios que aseguren la biosimilitud de los mismos, así como está en discusión que se requieran estudios que avalen la sustitución de un medicamento por otro una vez iniciado el tratamiento.

A pesar de ser uno de los países más chicos en extensión y población de América Latina, nuestro país goza del precio promedio más bajo de la región aproximadamente 4 U\$S como se observa en la Figura 10.9. Probablemente sea debido a la idiosincrasia de nuestro sistema de salud, a las compras centralizadas del Estado que bajan el promedio de precios, y de este modo el acceso a toda la población. (6)

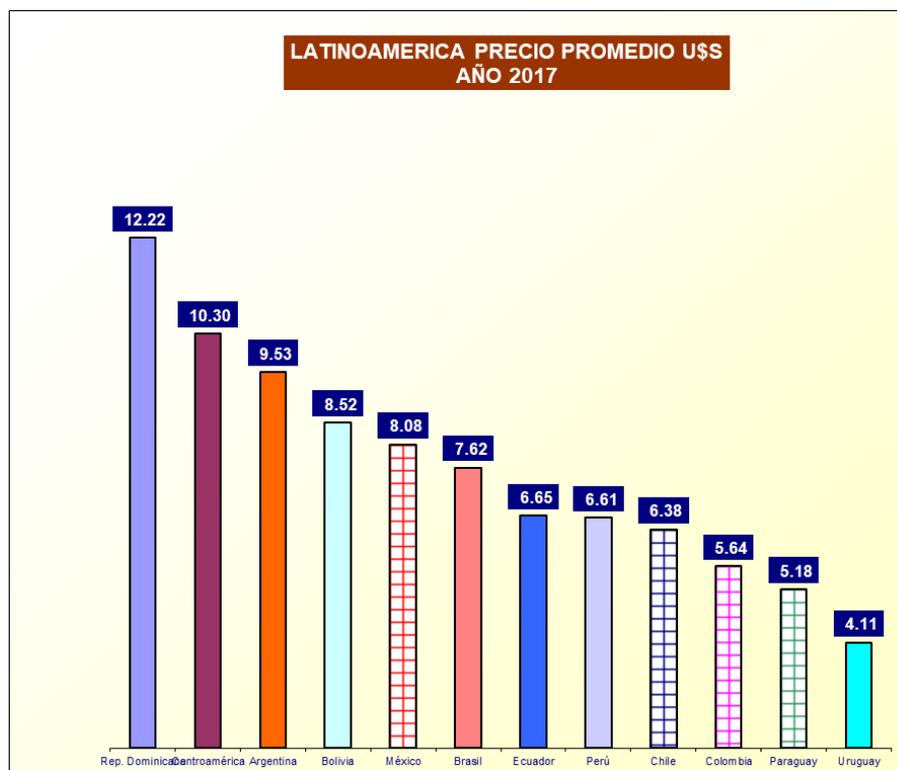


Figura 10.9 Precio promedio del medicamento en América Latina. Fuente IMS.

Responsabilidad de la Agencia Regulatoria de Medicamentos

Asegurar la calidad del medicamento es responsabilidad de todos los implicados, desde la producción de los medicamentos hasta su distribución y dispensación. Tanto el sector público como el sector privado tienen su parte de responsabilidad. El organismo de regulación farmacéutica (MSP) debe asegurar que los medicamentos aprobados para su comercialización sean adecuadamente evaluados y registrados. La evaluación tanto de la calidad como de los aspectos regulatorios en el mundo están bajo la responsabilidad de una agencia regulatoria, pero en nuestro país aún no se ha creado. Este tema es retomado esporádicamente por los diferentes gobiernos, pero al día de hoy no se ha concretado. Es importante para el desarrollo de la Industria Nacional que exista un organismo que pueda ser certificado por la OMS, o en el caso regional por OPS para que se puedan exportar productos farmacéuticos a países que hoy ya tienen sus agencias certificadas. Para ello es indispensable que el Instituto u Organismo que se cree tenga independencia política, económica y administrativa del

MSP, a su vez tenga la solvencia técnica y la experticia que habilite a la evaluación y control de los medicamentos y productos de salud.

La Agencia u Organismo que cumpla ese papel tendría que tener la competencia en el registro de medicamentos y productos de salud y su evaluación de calidad, su fiscalización, autorización y control de exportaciones e importaciones. También le deberían competir el registro y habilitación de empresas vinculadas a la producción, comercialización, importación, exportación, acondicionamiento, análisis, almacenamiento y distribución de especialidades farmacéuticas y otros productos de salud: dispositivos terapéuticos, reactivos diagnóstico, equipos médicos, cosméticos, alimentos dietéticos, nutracéuticos y domisanitarios. Así como la emisión de certificados de Buenas Prácticas. La evaluación de estudios clínicos y autorización para cuando los mismos se realicen en territorio nacional, con la aprobación de la Comisión de Ética en investigación, la implementación y control de la farmacovigilancia, responsable del análisis de las evaluaciones farmacoeconómicas, acceso y uso racional de medicamentos, control de mercado, control y fiscalización del uso legal de las sustancias químicas controladas y prevención de su desvío al mercado ilícito.

Para transformarse en una Agencia regulatoria de referencia la Organización Panamericana de la Salud (OPS) establece como objetivos [7]:

- a) Participar en los procesos de aseguramiento de la calidad, inocuidad y eficacia de los productos comprados por la Organización Panamericana de la Salud en nombre de los países.*
- b) Colaborar como referentes en la ejecución y el seguimiento de las recomendaciones aprobadas por la Red PARF (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica).*
- c) Apoyar a la OPS en las actividades de fortalecimiento de otras autoridades reguladoras nacionales de la Región, a fin de que puedan ser designadas como autoridades reguladoras de referencia regional.*
- d) Intercambiar información pública a través de sus espacios Web y en el marco de las legislaciones nacionales vigentes, sobre los productos aprobados por las autoridades reguladoras de referencia regional que permita a las autoridades con menos capacidades disponer de elementos para la toma de decisiones sobre sus propios productos, considerando que los productos registrados y comercializados en los países que cuenten con autoridades reguladoras de referencia regional cumplirán con las normas de calidad recomendadas por la OMS.*
- e) Establecer mecanismos de común acuerdo con la OPS que permitan favorecer los procesos del reconocimiento mutuo de funciones propias de organismos de reglamentación farmacéutica.*

Por su parte los fabricantes de medicamentos son responsables de desarrollar y fabricar productos de buena calidad y deben atenerse a las Buenas Prácticas Farmacéuticas, que se refiere a estándares aceptados universalmente para tener un nivel de calidad en el proceso que asegure la calidad del producto final.

Los profesionales responsables de la adquisición de medicamentos deben asegurar que los medicamentos sean cuidadosamente seleccionados, adquiridos de canales oficiales, según criterio de efectividad y seguridad.

Las empresas a cargo de la distribución y dispensación deben asegurar el almacenamiento correcto de los productos y su manejo, embalaje y dispensación adecuados. Deben asimismo sus profesionales informar a los pacientes sobre la manera correcta de usar y almacenar los medicamentos. [8]

Evaluación del costo de la calidad y no calidad

La evaluación de los costos de la calidad del proceso productivo permite:

- Sugerir las medidas para eliminar o disminuir las causas que ocasionan la producción defectuosa.
- Producir con menos errores, lo cual eleva la productividad de la empresa con el consiguiente aumento de la rentabilidad
- Una adecuada valoración de las inversiones y de las oportunidades de mejora.
- Un mayor control de los recursos, por parte de la dirección de la empresa.
- Existen muchas evidencias que demuestran la correspondencia entre calidad asistencial y costos. Por ejemplo, en un estudio realizado mediante encuestas en hospitales comunitarios universitarios de Estados Unidos se comprobó que entre el 50 y el 65 % de los antibióticos prescritos no estaban indicados.[9]

Para muchos autores, el costo de no calidad es la suma de recursos desperdiciados a causa de la ineficiencia en la planificación y en los procedimientos de trabajo. En este sentido, la deficiente gestión de los procesos sanitarios encarece e invalida los esfuerzos de aprovechar los limitados recursos existentes de manera que influyan en la elevación de la calidad de vida de los pacientes.

Los costos de no calidad son los gastos que se generan fuera del protocolo de la enfermedad, motivados principalmente por la mala praxis de los profesionales sanitarios destinados a análisis en laboratorio clínico y microbiología, consultas externas, hospitalización y medicamentos concomitantes. Un trabajo publicado en Cuba revela que esos costos representan el 43,73 % de los costos sanitarios registrados. [10]

Son varios los problemas que afectan la consecución y perfeccionamiento de una adecuada gestión hospitalaria asociada a las enfermedades en las entidades sanitarias. Entre ellos se hallan la falta de rigor profesional en el registro de las historias clínicas y la prescripción de medicamentos que no se corresponden con los protocolos de las patologías.

La determinación de los costos de calidad y no calidad es una herramienta muy valiosa para la toma de decisiones en el ámbito empresarial en general. No obstante, la utilización de esos datos sobre costos calidad/no calidad en la rama de la salud, y en especial en sus tres factores clave: la enfermedad, los pacientes y los procesos sanitarios, ha sido deficiente. [11]

La evaluación económica en salud es el análisis comparativo de las acciones alternativas en términos de sus costos y sus consecuencias en salud. Cuando esa evaluación económica es de los medicamentos se habla de farmacoeconomía. [12]

Existen diferentes análisis de costos, en el que se determina el costo efectividad se compara entre dos medicamentos para la misma patología la eficacia comprobada por estudios clínicos y los costos asociados, se determinan los valores esperados y se realiza el cociente costo/efectividad del tratamiento nuevo vs el anterior y ese valor del cociente (ICER) se compara con un umbral establecido y se decide así si es o no costo efectiva.

Receta electrónica

La receta electrónica es el documento emitido por el médico que permite el acceso de forma electrónica a las órdenes de prescripción de medicamentos desde cualquier punto de dispensación. Es concebida como elemento de acceso que facilita a los pacientes la adquisición de sus medicamentos. Esto puede cambiar la ecuación de ganancia de cada canal.

Para que sea de acceso universal el usuario debería poder optar por el lugar donde adquirir el medicamento. En este contexto las farmacias deberán evolucionar del punto de vista profesional y conformar verdaderos centros de salud.

Deberían tener acceso a la Historia clínica electrónica y un paso fundamental es la validación farmacéutica de la prescripción. Para éste proceso la farmacia debe tener un profesional Químico Farmacéutico en todo el tiempo de funcionamiento de la farmacia, o acceder a un sistema de telefarmacia, que consiste en una disciplina que permite el acceso a la consulta con un profesional por medios video-electrónicos, pudiendo varias Farmacias acceder al profesional sin necesidad de tener permanente presencia, lo cual es independiente de la Dirección Técnica que debe conservar sus responsabilidades. [13]

Con un sistema de Telefarmacia es posible:

- Insertar la Farmacia Comunitaria en el sistema de salud, al existir la posibilidad de consultar al Químico Farmacéutico que es un profesional de la salud se brindará el marco de respaldo para que los pacientes puedan realizar consultas acerca de sus medicamentos.
- Dar respaldo al personal Idóneo de la Farmacia en el acto de dispensación.
- Brindar un uso racional de los medicamentos a través de la información y consejo del Químico Farmacéutico.

Referencias

1. Información de mercado provista por CEFA
2. Información de mercado provista por ALN.
3. Observatorio de la salud.
4. *Hirsch BR, Lyman GH, (2014) Biosimilars: a cure to the U.S. health care cost conundrum. Blood Rev. Nov 28(6):263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260225>.*
5. *Miller S. (2013). The \$ 250 Billion Potential of Biosimilars | Express Scripts [Internet]. 2013 [cited 2015 Nov 4]. Available from: [http://lab.express-scripts.com/insights/industryupdates/the-\\$250-billion-potential-of-biosimilars](http://lab.express-scripts.com/insights/industryupdates/the-$250-billion-potential-of-biosimilars).*
6. Información de precios IMS
7. www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=es
8. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Un recurso de la Organización Mundial de la Salud. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5410s/5.5.5.html>.
9. *Álvarez Fernández, F. (2014). "La relación calidad, productividad y costos en los servicios de salud", Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F.*
10. *Carlos J. Más López (2017). La gestión de los costos sanitarios de no calidad en los tratamientos de la cirrosis hepática en el Instituto de Gastroenterología. Cofin vol.11 no.2 julio-diciembre 2017.Universidad de La Habana, La Habana, Cuba*

11. *Xiomara Cisneros Laguna, Silvia Grau Fiffe, Evelio Rodríguez Flores, Miralky Pérez Bravo (2000). Evaluación de los costos de la calidad en la Empresa Farmacéutica. INTEFARMA, EMPRESA FARMACEUTICA "8 DE MARZO" enero-junio, 2000*
12. *Drummond M, et.al. (1986) Guidelines for the Clinical and Economic Evaluation of Health Care Technologies. Soc. Sci. Med. 22 (4): 393-408.*
13. *Brown Lawrence, (2017). Telepharmacy from community pharmacies: A practical experience. FIP Congress, Seoul 2017.*

AGRADECIMIENTOS

- Prof. Pietro Fagiolino y QF Beatriz González del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química por la invitación.
- CSIC por promover la comunicación del trabajo farmacéutico a la comunidad.
- Alfredo Antía de ALN.
- Daniel Garat y German Da Cunda de CEFA.

Capítulo 11 LA CADENA DE VALOR DEL MEDICAMENTO DESDE LA ÓPTICA DE LOS TRABAJADORES ORGANIZADOS

Mario Pérez

Ex Secretario del Sindicato de la Industria del Medicamento y Afines

Según las definiciones de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) cuyo análisis se centra en los objetivos de creación y mejora del empleo, el término *«Cadena de Valor» describe el valor que va adquiriendo un producto desde su concepción hasta su consumo final.*

El concepto de cadena incluye las diferentes etapas del proceso de producción y circulación de un producto: diseño, suministro de insumos, fabricación, logística, distribución, venta y servicios de apoyo a la Cadena. El análisis de las Cadenas, incluyendo todas sus etapas, permite un abordaje que, al afrontar los sectores más débiles y fortalecerlos, genera una mejora en el desempeño de toda la cadena. Basados en ese criterio fue que los trabajadores sindicalizados de diferentes “eslabones” de la Cadena de valor del Medicamento, conforman la Coordinación Sindical para el diagnóstico y abordaje a través de diferentes acciones de los problemas comunes, que trasciende las problemáticas específicas de los trabajadores de cada uno de los subsectores de la cadena, y aborda la producción de medicamentos como un tema vinculado ante todo con la salud de la población.

Según nuestro análisis, la fabricación, promoción y distribución de medicamentos en Uruguay se realiza en forma fragmentada donde participan muchos actores, todos desconectados entre sí, salvo por sus relaciones comerciales: proveedores de materias primas, fabricantes de medicamentos, importadores, promotores y vendedores, distribuidores, quienes ejecutan la logística, médicos prescriptores, farmacéuticos dispensadores al usuario final. Cada uno de estos actores hace su negocio según su propio criterio. Por ser el Medicamento un producto que brinda un servicio esencial, deberían ser considerados todos los aspectos que involucran su evolución. En este sentido es que los trabajadores sindicalizados creemos que toda esta cadena de actores debe tener una coordinación, estructuración y control global.

Los distintos responsables de la Cadena deben cumplir Buenas Prácticas de Manufactura, de Investigación Clínica, de Almacenamiento y Distribución de Medicamentos, con control estricto de cadenas de frío, de fechas de vencimiento, entre otros aspectos esenciales del producto. Por estar tan atomizada esta Cadena hoy en día, no se tiene una visión global de todos los aspectos que hacen a la calidad del medicamento, a la promoción ética y al consumo responsable del medicamento por parte del paciente, así como su efectividad, su seguridad, y su accesibilidad.

Cada día se hace más necesario que todos los medicamentos tengan estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia que garanticen una exacta relación de intercambiabilidad entre las diferentes marcas del mismo producto (Similares). Existen buenas condiciones para que nuestro país participe de la Investigación Clínica, tanto de nuevos medicamentos de producción internacional como de futuras innovaciones de origen nacional, formando parte de cadenas globales de investigación. Debería ser más habitual organizar campañas de educación en uso racional de los medicamentos. Asimismo, generar una cultura responsable para el descarte de medicamentos vencidos y desechos industriales de productos químicos y biológicos.

Consideramos que estamos en las mejores condiciones para considerar un abordaje integral de un tema tan sensible para la sociedad como lo es la salud de la población. Esta es una Industria en crecimiento, que demanda alta inversión tecnológica, que necesita un empleo de calidad y buena formación técnica. La calificación de sus trabajadores redundará en seguridades para la salud de los consumidores de los productos. Existen crecientes oportunidades de exportación de valor creado en nuestro país, con los beneficios que representan empleos sustentables, de calidad y trabajo decente, tal como recomienda la OIT.

Es por eso que pensamos en un gran diálogo nacional invitando a todos los actores involucrados:

- Poder Ejecutivo: Ministerios de Salud, de Economía, de Trabajo y Seguridad Social, de Industria y Energía, de Relaciones Exteriores, Oficina de Planeamiento y Presupuesto
- Poder Legislativo
- Organización Internacional del Trabajo
- Cámara de Industria (especialmente las cámaras de la industria química y farmacéutica)
- Cámara de Comercio (especialmente las cámaras de Farmacias, Droguerías, Herboristerías)
- Dirección y sindicato del Laboratorio Dorrego
- Sindicato Médico del Uruguay
- Federación de funcionarios de la Salud (FUS)
- Federación de funcionarios de Salud Pública (FFSP)
- Unión de Trabajadores del Hospital de Clínicas (UTHC)

- Sindicato del Medicamento y Afines (SIMA)
- FUECYS (sindicatos de Farmacias, Herboristerías y Droguerías)
- Sindicato de trabajadores de la Industria Química (STIQ)
- PIT CNT
- Instituto Nacional de Empleo y Formación Profesional
- Universidad de la República: Facultades de Química, de Medicina, etc.
- Instituto Polo Tecnológico de Pando (Facultad de Química – Universidad de la República)
- Administración Nacional de Enseñanza Pública (ANEP)
- Universidad del Trabajo del Uruguay
- Asociación de usuarios de la Salud

Los trabajadores de la Industria Química, del Medicamento, Droguerías, Farmacias, Herboristerías y trabajadores del sector público estamos procurando motivar a todos los protagonistas para iniciar el análisis de esta “Cadena de Valor del Medicamento” con el fin de desarrollar y fortalecer este sector. Los mayores beneficiarios serán todos los pobladores de nuestro país y de quienes reciban nuestros productos de exportación.

Porque es posible generar mejoras en la cadena de valor del medicamento que redunden en mejores productos, mayor exportación, mejores precios y trabajo decente.

Capítulo 12 EL MEDICAMENTO SEGÚN LA VISIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

QF Beatriz González

Ex-Profesora Adjunta de Biofarmacia y Terapéutica del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Química y Supervisora de Gestión de Calidad del Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos de la Universidad de la República.

En nuestro país la industria farmacéutica se puede dividir en tres grandes grupos de laboratorios:

- Los asociados a la Asociación de Laboratorios Nacionales (ALN)
- Los asociados a la Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines (CEFA)
- Los no asociados

La visión presentada en este capítulo intenta reflejar la opinión de los diferentes grupos de laboratorios obtenida a partir de información disponible en la web [[ALN](#), [CEFA](#)], así como de entrevistas a referentes de estos sectores en diferentes medios de prensa [[No Toquen Nada, 2018](#), [Semanao Búsqueda, 2017](#), [Semanao Búsqueda, 2018](#)] y las páginas institucionales de los Laboratorios no asociados.

Los Laboratorios Nacionales

ALN fundada en 1942, es una entidad que nuclea a 22 empresas farmacéuticas, de capitales nacionales y regionales, cuyo objetivo fundamental es promover el desarrollo de la industria uruguaya en el marco de la libre competencia y favorecer el acceso de nuestra población al consumo de medicamentos de alta calidad a precios razonables. [[No Toquen Nada, 2018](#); [ALN](#)]

Entre sus asociados se encuentran la mayoría de los laboratorios con plantas productivas en nuestro país. Estas plantas farmacéuticas son habilitadas por el MSP para lo cual son inspeccionadas periódicamente asegurando el cumplimiento de los estándares nacionales e internacionales en la materia, (OMS, OPS, MERCOSUR).

Cuentan con profesionales capacitados en las diferentes actividades relacionadas al medicamento (control de calidad, producción, asuntos regulatorios, desarrollo, etc.) y desarrollan sus propios medicamentos a partir de las materias primas activas que adquieren fundamentalmente en el exterior.

Estos productos son ampliamente aceptados por las instituciones de salud y los profesionales médicos de nuestro país, liderando el mercado en la gran mayoría de los

grupos terapéuticos. Sus ventas representan el 91% de las unidades que se consumen y el 65% de la facturación anual [No Toquen Nada, 2018].

Estos laboratorios desarrollan y fabrican los productos en el país en sus propias plantas farmacéuticas instaladas en el territorio nacional. También pueden subcontratar la fabricación en otras plantas farmacéuticas instaladas en el país o en el exterior e importar medicamentos a granel y terminados.

La industria nacional le ha dado al Uruguay la independencia de abastecimiento un valor que tiene el país en la medida que no depende de las importaciones para abastecer de medicamentos a la población.

Desde la industria nacional se desearía que se importara solamente lo que no puede producirse en el país como una medida de proteger y fortalecer a esta industria, sin embargo las políticas regulatorias y comerciales vigentes permiten la importación de productos para los cuales existe tecnología disponible en el país.

La industria nacional es una industria esencialmente productiva, que desarrolla sus productos a partir de principios activos que han pasado por las revisiones y autorizaciones correspondientes en organismos de referencia para nuestro país (FDA en Estados Unidos, EMA en la Unión Europea) promovidos por una empresa farmacéutica de investigación.

La Bioequivalencia

En nuestro país el decreto 12/2007 y su posterior actualización decreto 87/2016 y la ordenanza 672/2016 establecen la obligatoriedad de estudios de bioequivalencia solamente para algunos fármacos comprendidos en tres grupos terapéuticos: antirretrovirales, inmunosupresores y anticonvulsivantes.

El criterio utilizado por las autoridades sanitarias es incluir productos de ventana terapéutica estrecha, o sea productos en que la dosis terapéutica es cercana a la dosis en que el producto puede producir toxicidad.

En nuestro mercado la enorme mayoría de los medicamentos que se consumen al día de hoy fueron lanzados por laboratorios nacionales, el producto del laboratorio innovador nunca se comercializó en Uruguay, por ejemplo: Enalapril (Figura 12.1), Alprazolam, Ranitidina, Omeprazol, Tadalafilo, etc.



Figura 12.1 Especialidades farmacéuticas producidas por laboratorios nacionales conteniendo Enalapril como principio activo.

“Estos medicamentos fabricados por laboratorios nacionales se han utilizado en Uruguay por millones de dosis, la tranquilidad para el paciente la aporta su propia experiencia como consumidor, que ve su efecto, que la ha adoptado como producto, que está siendo controlado por los médicos y por las instituciones del país, que son seguros”. [No Toquen Nada, 2018]

La Prescripción

Rige en nuestro país un decreto que ordena recetar por genérico (Decreto 318/2002), el gobierno se ha extremado en obligar a la prescripción por genérico. Los médicos cada vez que prescriben, prescriben el producto en el que confían o por lo pronto el que conocen. Al haber un sistema tan libre de importación, empresas que no están en el rubro farmacéutico pueden transformarse en importadoras de medicamentos en cuestión de meses trayendo productos de cualquier origen.

Lo que genera tranquilidad al acto médico de la prescripción por nombre genérico, luego de toda la valoración que el médico hizo, es que el paciente reciba el producto que le genere certezas dentro de las posibilidades de adquisición que hay. La enorme mayoría de los medicamentos se consumen en el plano institucional: el mutualismo, los hospitales públicos, representando más del 70% de lo que Uruguay consume, por lo tanto la gente va a recibir productos que le van a dar esas instituciones.

En este sentido la declaración de la Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR) establece en uno de sus párrafos: “ALIFAR solicita a las autoridades sanitarias dentro de cada país que establezcan mecanismos de control de

calidad de los medicamentos que se importan a los mercados de la región, a fin de mantener el equilibrio y garantizar la salud de la población, exigiendo que se apliquen a las empresas importadoras los mismos requisitos, condiciones y controles que se aplican a los laboratorios localmente establecidos”. [ALIFAR, 2018]

Los Estudios de Farmacología Clínica

Los laboratorios nacionales han realizado estudios en Fase IV. Uruguay tiene mucho para avanzar no solo en el área del MSP que lidera estas actividades, sino también en las instituciones de salud, porque es poner al país en el ámbito de la investigación internacional y Uruguay está en condiciones de participar de este tema: por sus capacidades y los médicos entrenados que tiene. [No Toquen Nada, 2018]

La Propiedad Intelectual

En la actualidad, una vez cumplidos los plazos establecidos por la ley de patentes, (Ley 17164/1999) y si dispone de la tecnología aplicada a la elaboración, la industria nacional está en condiciones de desarrollar con sus técnicos y profesionales en sus plantas farmacéuticas el medicamento que podrá someter a registro, en el entendido que por tener el mismo principio activo, en la misma dosis, la misma tecnología de fabricación podrá esperarse similar desempeño en la clínica.

Está en discusión hacia el futuro ampliar las prerrogativas en materia de propiedad intelectual de acuerdo a lo que plantean los tratados de libre comercio que el Uruguay está discutiendo y esas normas que van a extender la vida de las patentes y que pretenden proteger la información científica vinculada a los productos van a generar nuevos espacios de protección, de extensión de la vida del monopolio y por lo tanto alejar la competencia y posibilidades de acceso de acuerdo a la norma uruguaya.

En la declaración de ALIFAR se señala: “La Industria Farmacéutica Latinoamericana de capitales nacionales privados, siendo un sector industrial estratégico para el Acceso a Medicamentos a través de la Libre Competencia, reafirma su compromiso de proveer a nuestros pueblos medicamentos de calidad, seguros, eficaces y a precios accesibles. Para ello seguimos invirtiendo en tecnología, investigando y desarrollando nuevos productos, estimulando así la producción, el empleo de calidad y las exportaciones de medicamentos”.

“ALIFAR se dirige a los gobiernos de los países del MERCOSUR que participan en los procesos de negociaciones comerciales con la UNION EUROPEA, a fin de instarlos a que no acepten nuevos y más altos estándares de protección y observancia de propiedad intelectual que vulneren las flexibilidades contempladas en el Acuerdo sobre los ADPIC y que limitan el acceso a los medicamentos. LA PROPIEDAD INTELECTUAL NO ES UNA MONEDA DE CAMBIO para ninguno de los países de nuestra región”. [ALIFAR, 2018]

En la medida en que haya más patentes concedidas habrá menos chance para los productos nacionales para competir en esos ítems. Claramente si hay menos competencia, hay más precio. El concepto del monopolio que ofrece la patente es la exclusividad, y la exclusividad va de la mano del precio. [[Semnario Búsqueda, 2018](#)]

Los Laboratorios Internacionales

CEFA, con 65 años de existencia nuclea a 14 laboratorios de investigación, son los laboratorios que introducen la innovación y cuyos principios básicos son:

- Investigación y desarrollo.
- Contribución a la calidad de vida de las personas a través del avance terapéutico.
- Respeto a la propiedad intelectual.
- Accesibilidad en un entorno de libre mercado y competencia.

Este sector de la industria farmacéutica hace posible el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias. La industria de investigación desarrolla proyectos de I+D en varias áreas: Vacunas, Cáncer, Enfermedades infecciosas, HIV, Enfermedades Raras, Medicina Personalizada, Biomarcadores, Targeting molecular, Nanofármacos. [[CEFA](#)]

La Propiedad Intelectual

Los laboratorios nucleados en CEFA realizan una constante inversión en investigación de nuevos fármacos y su fabricación se rige bajo los más exigentes estándares, contribuyendo a aumentar la esperanza y calidad de vida.

Debido a las actividades de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica se han producido avances terapéuticos que han permitido que la esperanza de vida pase de 29 años, en el año 1900, a 74 años en la actualidad. [[CEFA](#)]

Aproximadamente el 16% de las ventas brutas de la industria internacional son reinvertidos en investigación y desarrollo, más que cualquier otra industria en el mundo, esto representa unos 160.000 millones de dólares al año. [[No Toquen Nada, 2018](#)]

Los laboratorios multinacionales importan medicamentos de “alta tecnología” y que en general son de alto costo. Se trata de fármacos específicos para atender enfermedades de baja prevalencia que a menudo son financiados por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) [[Semnario Búsqueda, 2017](#)]

La Prescripción y La Bioequivalencia

La importancia de demostrar la bioequivalencia de medicamentos en el Uruguay es mayor porque, como ya se señaló, en nuestro país existe un decreto que ordena recetar

por principio activo (Decreto 318/2002). Hay antecedentes que se responsabiliza al médico tratante y al director técnico de una institución si se recomienda una marca. [No Toquen Nada, 2018]

Este tipo de normas perjudican el mercado, las empresas de CEFA se basan en la investigación, la promoción y el prestigio de una marca. Se limitan las posibilidades de prescripción del médico y puede generar dificultades en la farmacovigilancia del paciente. [Semanario Búsqueda, 2017]

La receta del profesional debería respetarse estrictamente porque es el médico en la práctica que sabe cómo responde cada uno de sus pacientes a los diferentes productos disponibles en base a su experiencia técnica. No debería prohibirse la sugerencia de una marca y así evitar que el paciente quede prisionero del medicamento que el vendedor, o quien esté en el despacho de la farmacia, le entregue, el cual puede no coincidir con el medicamento que su médico le indicó. [No Toquen Nada, 2018]

Los Estudios de Farmacología Clínica

Para que un nuevo fármaco de investigación llegue al mercado debe pasar por varias etapas o fases [ANMAT], tal como se muestra en la Figura 12.2. En nuestro país puede realizarse solamente la Fase IV, (estudios llevados a cabo luego de aprobada la comercialización), y en menor medida la Fase III.

Los laboratorios asociados a CEFA realizan a nivel global una constante inversión en investigación para ofrecer a la población nuevos medicamentos. El proceso de fabricación se hace cumpliendo los más estrictos estándares internacionales de calidad, que se manifiestan por medio de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de Laboratorio (BPL). Asimismo se tienen en consideración otros aspectos, como ser la implementación de una correcta política de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, control de calidad y pureza de materias primas, estudios de estabilidad y Farmacovigilancia. [CEFA]

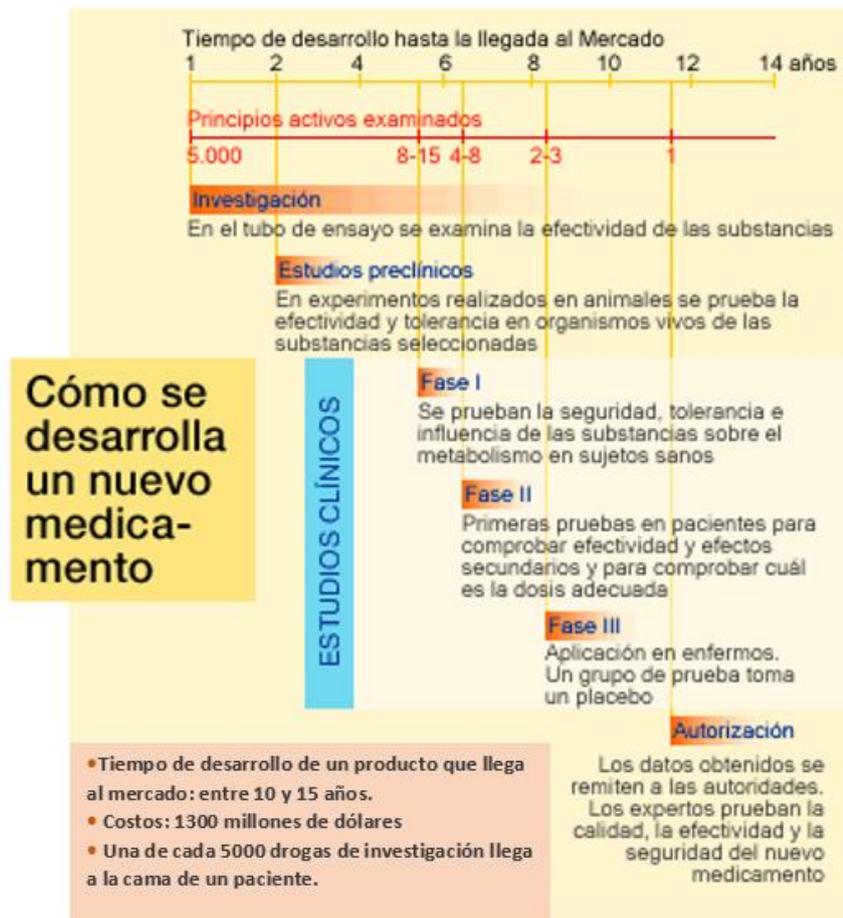


Figura 12.2 Cómo se desarrolla un nuevo medicamento (Actualizado de Asociación de empresas investigadoras fabricantes de medicamentos con datos de CEFA)

Cuando un producto sale al mercado ha dado pruebas acabadas de su seguridad, eficacia y efectividad. Como ya se señaló, hay diez o quince años de estudios previos cuando el producto llega a nuestro país. Se hacen estudios multicéntricos, a los que Uruguay debería adaptar su legislación para poder participar, se estudian en miles de pacientes, después sigue la Fase IV en forma permanente. Estos estudios multicéntricos se realizan para ver como un producto reacciona con individuos de diferentes razas, diferentes tipos de alimentación, climas, etc.

Cuando en el Uruguay se aprueba un medicamento, sin dudas se ha aprobado en muchísimos países del mundo que tienen mecanismos de vigilancia sanitaria mucho más preparados que el nuestro. Nuestro país es tomador no solo de esa innovación, sino también de la vigilancia que allí se hace. Nosotros utilizamos, muchas veces bastante tardíamente, las innovaciones que se hacen en otros lados y cuando llegan acá ya han sido más que probadas en el campo de la vida, probadas más allá de los mecanismos de Farmacovigilancia que existen en Uruguay, donde se requiere para algunas moléculas una vigilancia activa. Lo mismo está ocurriendo en otros países del mundo, y nuestra autoridad sanitaria es muy sensible y además tiene una armonización en cuanto a su política tanto a nivel latinoamericano en el ámbito en la Red de Armonización Farmacéutica, como en el ámbito mundial, porque todo lo que ocurre se sabe y esa es una ventaja de los tiempos que vivimos y que aplica también al Uruguay.

Si hay un medicamento que se lanzó años atrás, independientemente del número de pacientes con que se hayan hecho los estudios, si muestra durante su uso que hay efectos secundarios donde la relación riesgo/beneficio se altera a favor del riesgo, rápidamente eso se va a conocer y los actores a intervenir son muchos, en primer lugar la autoridad sanitaria que tiene la responsabilidad, sin dejar de lado a los médicos y su ética médica.

La Declaración de Helsinki asegura el control del paciente, el control de médico investigador, introduce el consentimiento informado para aquellos que se someten a la investigación médica y el mundo es muy celoso de eso y Uruguay hace cumplir esas mismas normas.

La Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines es fuerte defensora de la investigación en Fase IV pero lamentablemente la legislación uruguaya no se acompasa a los tiempos del mundo.

El Registro de Medicamentos y su Incorporación al FTM

Respecto al trámite de registro de medicamentos CEFA considera que hay retraso en la primera etapa que es la de registro de productos nuevos, que están demorándose un año y medio aproximadamente. Luego, la espera se traslada a la fase de incorporación del fármaco al FTM, lo que desalienta a muchas empresas a promocionar productos en Uruguay. Porque salvo que sea un medicamento *boom*, como por ejemplo el que salió para la hepatitis C y que se negocie incorporarlo a nivel regional, el proceso puede llevar tres o cuatro años. [[Semanario Búsqueda, 2017](#)]

Los laboratorios no asociados

Constituyen un grupo heterogéneo de empresas:

- Empresas con plantas farmacéuticas propias habilitadas por el MSP ya sea para producir su propia línea de especialidades farmacéuticas y/o para vender servicios de desarrollo, análisis y producción a otros laboratorios,
- Empresas con líneas de productos propios que fabrican localmente en laboratorios habilitados a la vez que son representantes de otros laboratorios extranjeros y/o de compañías de investigación,
- Empresas representantes de laboratorios o compañías de investigación, de origen latinoamericano, europeo y asiático, pudiendo en algunos casos producir localmente bajo licencia.

Los estudios analíticos

Todas las empresas que importan especialidades farmacéuticas en cumplimiento del Decreto 21/2007 deberán contar con laboratorio propio o contratado a los efectos de realizar los estudios analíticos de cada lote en oportunidad de cada ingreso al país que aseguren el cumplimiento de las especificaciones del producto registrado, previo a su comercialización.

Referencias

ALIFAR Declaración de Montevideo, 2018 www.aln.com.uy/noticias/alifar-declaracin-de-montevideo-2018-63.html?s=5

ALN <http://www.aln.com.uy/>

ANMAT ¿Qué es un estudio de farmacología clínica?
http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/Acerca_de_efc.asp

CEFA <http://www.cefa.uy>

No Toquen Nada (Conducción: Joel Rosenberg – Ricardo Leiva; Periodistas: Emiliano Zecca - Nicolás Kronfeld; Producción: José Benítez – Nadia Piedra Cueva; Dirección: Joel Rosenberg – Carlos Tanco) Entrevista a los Doctores. Alfredo Antía y Daniel Garat <https://delsol.uy/notoquennada/entrevistas/la-seguridad-y-el-mercado-segun-la-industria-de-los-medicamentos> 30 de agosto de 2018

Semanario Búsqueda (Subeditores: Guillermo Draper – Victoria Fernández; Editor: Andrés Danza) Entrevista al Dr. Daniel Garat »Laboratorios ven “incierto” superar estancamiento del sector ». N° 1926, <https://www.búsqueda.com.uy/nota/laboratorios-ven-incierto-superar-estancamiento-del-sector> 13 al 19 de julio de 2017

Semanario Búsqueda (Subeditores: Guillermo Draper – Victoria Fernández; Editor: Andrés Danza) Entrevista al Dr. Alfredo Antía »La industria farmacéutica local teme “menos chances para los productos nacionales” y suba de precios». N° 1970, <https://www.búsqueda.com.uy/nota/la-industria-farmacéutica-local-teme-menos-chances-para-los-productos-nacionales-y-suba-de> 24 al 30 de mayo 2018.

Capítulo 13: Incidencia del medicamento en las oportunidades de innovación del Sector Productivo

Texto adaptado por el Dr. Pietro Fagiolino de las presentaciones realizadas por el

Dr. QF Eduardo Manta

Profesor Titular de Química Farmacéutica. Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química – Universidad de la República

en el marco de los seminarios del Proyecto CSIC Art. 2: Medicamentos Bioequivalentes y Medicamentos Innovadores – Claves del Desarrollo Productivo Farmacéutico.

El fármaco es el ingrediente farmacéutico activo (IFA) de los medicamentos (abreviación inglesa: API, *active pharmaceutical ingredient*), elemento fundamental para que éstos cumplan su rol terapéutico. Los excipientes, no obstante, juegan un papel relevante en la medida que sin ellos los fármacos no podrían ser administrados al paciente. Entre las razones por las cuales un excipiente es importante, se encuentra su capacidad de dispersar al fármaco, permitiendo no solo su administración, sino también la disolución del IFA en los fluidos corporales. Otras funciones de los excipientes tienen que ver con distintos aspectos involucrados en la manufactura de la forma farmacéutica elegida para formular al medicamento (solución, cápsula, comprimido, etc.). Algunas veces, de manera inadvertida, pero últimamente de modo intencional, algún excipiente modifica también cierta función biológica, o acción bioquímica del organismo, de modo tal que ayuda al fármaco a sortear determinadas barreras que se interponen a su paso durante la fase de absorción, o podría incluso modificar algunas de las fases de disposición de la molécula activa (distribución, metabolización, excreción).

Cualquier modificación de la forma farmacéutica o de los excipientes, respecto a un medicamento original, constituye un argumento para fundamentar innovaciones tecnológicas de medicamentos. Por otra parte, cualquier modificación química del fármaco presente en el medicamento original, al punto de cambiar radicalmente su estructura química, sería motivo de innovaciones químicas de IFAs, llegando al extremo de erigirse en un auténtico innovador farmacológico, es decir un nuevo Original.

Mucho se ha dicho previamente respecto a las innovaciones tecnológicas, las cuales sin dudas tienen una inmediata incorporación en los mercados como agentes terapéuticos de alto impacto sanitario, debido a que no se cambia la molécula activa, solo su entrega al organismo y/o su biodisponibilidad. Pero poco nos hemos referido a las innovaciones químicas, que por cierto son de una vastedad tal que no es nuestra intención profundizar en este capítulo. Por los importantes requisitos impuestos a lo largo de la historia para autorizar la comercialización de un medicamento conteniendo una nueva molécula (fases preclínicas y clínicas de nivel I, II, y III) hacen muy remota

la posibilidad de que un Laboratorio uruguayo pueda alcanzar con éxito esta vía de innovación. Sin embargo, existen eventuales asociaciones con empresas farmacéuticas de investigación que podrían viabilizar de algún modo la aparición en el mercado de alguna molécula ideada y fabricada en Uruguay. Para ello hay que empezar por lo primero, la idea, la síntesis de fármacos, y la búsqueda del mejor candidato.

Sobre finales de la década de los 80 del siglo pasado, un joven investigador regresaba al país luego de culminar su doctorado en química en el exterior. ¿Qué piensas hacer ahora, aquí, en este país, que no da para nada?, le preguntaban, ¿para qué te volviste? Quiero trabajar en el desarrollo y producción de fármacos a nivel nacional, le contestaba a sus colegas, muchos de ellos trabajando en nuestra Universidad de la época y/o en grandes empresas nacionales y multinacionales. Recibía siempre como respuesta: Estás loco, eso nunca lo vas a poder hacer en nuestro país. Ese investigador, gran admirador de nuestro genial historiador y politólogo, Prof. Gerardo Caetano, siempre se repetía hacia su interior una frase de su autoría: “*Uruguay, país de las revoluciones silenciosas.*”

La revolución silenciosa en Uruguay comenzó con modificaciones estructurales de viejos fármacos con el fin de aumentar su biodisponibilidad oral [Prandi et al., 1992a; 1992b], siguió con la síntesis de moléculas de diagnóstico por imagenología [Rey et al., 2001; León et al., 2002] estableciéndose una conexión interdisciplinaria con otros actores académicos. En el área veterinaria se trabajó en una variada gama de nuevas moléculas antihelmínticas [Gordon et al., 1997; Munguía et al., 2013; 2015] pasando por la etapa de escalado industrial en las instalaciones del Parque Científico y Tecnológico de Pando [QFINA, 2005] donde se arribó a productos de interés comercial. Uno de los logros más importantes en la interfase Academia – Industria lo constituyó el desarrollo de un proceso completo de síntesis de un análogo de prostaglandina-F2-alfa, de uso en reproducción animal, en el marco del Programa *Alianzas para la Innovación* de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), promoviendo la alianza entre QFINA y la Empresa Universal Lab Ltda.

En resumen, el primer paso en el camino de la innovación con nuevas moléculas ya está dado, resta articular mejor las capacidades instaladas hoy día en el país para que la innovación en medicamentos no solo pase por la implementación de tecnologías farmacéuticas, sino además por la propia síntesis de fármacos.

Innovación en Ciencia y Tecnología

Una innovación es la introducción de un nuevo o significativamente mejorado producto (bien o servicio) o proceso, nuevo método de comercialización, nuevo método organizativo en las prácticas internas de una empresa, o lugar de trabajo, o en las relaciones exteriores. La innovación es un motor clave para el desarrollo, impulsando la creación de empleo, el crecimiento a mediano y largo plazo, la

productividad y la competitividad del país, y por lo tanto debe ocupar un lugar relevante en las políticas de estado. La incorporación de conocimiento y tecnología a través de la innovación, generando productos y servicios de mayor valor agregado, resulta ser uno de los factores fundamentales para el crecimiento económico con inclusión social del país.

A diferencia de la investigación, la cual demanda una fuerte inversión para generar el conocimiento, la innovación es un proceso donde se usa el conocimiento para generar dinero [Nieto, 2009]. Por consiguiente, parecería que una vez obtenido el conocimiento, la innovación sería un acontecimiento naturalmente esperable sin requerir más esfuerzo que la capacidad emprendedora de quién posea tal conocimiento. Hoy en día, si el conocimiento no se generara en las propias empresas, éstas ya disponen de Centros de Investigación altamente capacitados y proclives a compartir su conocimiento para el desarrollo de innovaciones con mutuos beneficios. El desarrollo económico de una empresa, o mismo del país, va de la mano de un aumento de la innovación, no siendo ésta un problema ni estricta ni puramente tecnológico, sino un problema de organización empresarial, institucional o social [Bértola, 2011].

Para impulsar la economía del conocimiento y la innovación [Albornoz et al., 2012] es preciso contar con: 1) instituciones educativas capaces de formar profesionales de muy alto nivel; 2) sistemas de información científica y tecnológica; 3) mecanismos de vinculación entre los centros de I+D y el sector productivo; 4) políticas de innovación, incentivos eficaces y empresarios innovadores; y 5) clima cultural que favorezca la libre circulación de ideas, la originalidad, la racionalidad y la independencia de criterios.

Para el caso de medicamentos faltaría resaltar una etapa crucial del proceso I+D, como es la demostración de que el producto realmente cumple las expectativas clínicas proyectadas. En ese sentido, el Centro de Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos (CEBIOBE) de la Universidad de la República debería contar con un respaldo estatal más fuerte, al tiempo que la investigación clínica con medicamentos necesitaría un desarrollo más acorde con los desafíos de innovación aquí planteados.

A nuestro entender, y teniendo presente las mencionadas debilidades clínicas aún existentes, restaría implementar desde la esfera pública aquellas políticas que fomenten la innovación. Los que siguen podrían ser algunos ejemplos de programas e instrumentos de políticas públicas para dicho fomento: 1) Apoyo desde la demanda (horizontal); 2) Conexión de la oferta con la demanda (transversal); 3) Fondos sectoriales; 4) Redes de innovación; 5) Beneficios fiscales; y 6) Compras públicas innovadoras. Pasaremos a continuación a desarrollar esta última modalidad de incentivo.

Compra pública innovadora

Hace muy poco (12 de octubre de 2018) se lanzó el Subprograma de Contratación Pública para el Desarrollo Científico-Tecnológico y la Innovación (DCTI), con la presencia del Gabinete Ministerial de Transformación Productiva y Competitividad, la Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología, la ANII y la Agencia de Compras y Contrataciones del Estado (ACCE). El borrador del proyecto presentado fue mantenido en consulta pública, encontrándose actualmente en la órbita de Presidencia de la República a los efectos de implementar las futuras acciones.

La contratación pública tiene reconocido potencial como factor de dinamización de las capacidades nacionales de innovación, y en atención a esto, varios países están implementando instrumentos enfocados en concretar este potencial. La compra pública innovadora hace referencia a la adquisición de una solución que no existe en el mercado local y por ende implica la incorporación de procesos de innovación. Tiene por objetivo mejorar la eficiencia del sector público y la calidad de sus servicios, a través de la incorporación de bienes y servicios innovadores, y estimular el desarrollo científico-tecnológico y la innovación a nivel nacional.

A continuación se extractan algunos pasajes del proyecto a los efectos de que el lector tenga una mejor aproximación a la propuesta.

.....

Artículo 3°.- El Subprograma de DCTI aplicará las siguientes definiciones:

i) Compra pública innovadora. Se entiende por compra pública innovadora a aquellas realizadas por los organismos mencionados en el artículo 451 de la Ley 15.903 de 10 de noviembre de 1987 y los organismos paraestatales, que tengan por objetivo la adquisición de una solución que no exista a nivel del mercado nacional y/o adaptaciones, ajustes o mejoras que impliquen la incorporación de elementos innovadores. Se trata de contrataciones para las que el objeto a contratar se ha de definir en atención a requisitos funcionales o de desempeño y no de especificaciones técnicas, salvo en aquellos bienes o servicios en donde resulte imprescindible para su definición.

ii) Compra pública innovadora pre-comercial. Se entiende por compra pública innovadora pre-comercial (CPIP) la contratación de servicios de investigación y desarrollo (I+D), incluyendo las fases de creación de prototipos o las primeras pruebas de producción. La CPIP puede incluir la contratación de prototipos y/o el desarrollo de pruebas de producto, pero no incluye la compra de soluciones finales en fase comercial.

Se incluye dentro de la CPIP los procesos de ajuste, adaptaciones y mejoras a soluciones que ya se encuentran disponibles en mercados externos pero representan una innovación para el mercado nacional.

Se incluye también dentro de la CPIP los procesos de ajuste, adaptaciones y mejoras para adecuar a las necesidades de problemas locales, soluciones que se encuentran relativamente próximas al mercado.

iii) Compra pública innovadora integrada. Se entiende por compra pública innovadora integrada (CPII) a aquella que comprende tanto a la CPIP, como a la contratación de soluciones finales en fase comercial, en un mismo proceso. Esto es, comprende la contratación tanto de la I+D como de un volumen comercial de soluciones finales bajo la forma de bienes o servicios.

iv) Productos o servicios innovadores. La innovación se refiere a la introducción ya sea de un producto o proceso nuevo o significativamente mejorado en el mercado nacional. Por “producto” se entiende cualquier objeto adquirible (bienes o servicios, incluidas las obras).

v) Especificaciones funcionales. Se entiende por especificaciones funcionales o de desempeño a los resultados esperados de un bien o servicio en el escenario de satisfacción de una necesidad.

vi) Especificación técnica. Se entiende por especificación técnica la información que caracteriza al bien o servicio imprescindible para la resolución de una necesidad.

vii) Creaciones intelectuales y/o industriales. Se entiende por creaciones intelectuales y/o industriales, a título meramente enunciativo y no taxativo, las obras protegidas bajo derecho de autor, marcas y otros signos distintivos, patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, frases publicitarias, nombre comercial y nombres de dominio en Internet.

viii) MIPYME. Se entiende por MIPYME a las micro, pequeñas y medianas empresas que cuenten con certificado emitido por la Dirección Nacional de Artesanías, Pequeñas y Medianas Empresas (DINAPYME) del Ministerio de Industria, Energía y Minería (MIEM) al amparo de lo dispuesto por el Decreto N° 504/007, del 20 de diciembre de 2007.

Artículo 4°.- Para las contrataciones y adquisiciones en las que se aplique el Subprograma de DCTI regirán las disposiciones y procedimientos establecidos en el presente decreto, en los términos del artículo 43 de la Ley N° 18.362, de 6 de octubre de 2008.

Artículo 5°.- El presente régimen abarca tanto la contratación pre-comercial de servicios de investigación y desarrollo, como la contratación a escala comercial de productos innovadores.

El subprograma contempla dos modalidades: CPIP y CPII, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 3 del presente Decreto. El organismo contratante podrá utilizar cualquiera de estas modalidades.

Artículo 6°.- En las contrataciones y adquisiciones en las que se aplique el Subprograma de DCTI, en cualquiera de sus modalidades, serán sujetos de los beneficios detallados en la sección III, los siguientes:

- Empresas de bienes y/o servicios radicadas en el país
- Instituciones académicas o institutos de investigación radicados en el país
- Entidad empresarial, académica o de investigación radicada en el país asociada a empresas, instituciones académicas o institutos de investigación, radicados en el extranjero.

Artículo 7°.- Créase un Comité Asesor, integrado por un representante titular y un alterno de cada una de las siguientes instituciones: Agencia de Compras y Contrataciones del Estado (ACCE), Ministerio de Industria, Energía y Minería (MIEM), Ministerio de Economía y Finanzas (MEF), Secretaría de Transformación Productiva y Competitividad (STPC), Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología (SNCYT), Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), y Agencia de Gobierno Electrónico y Sociedad de la Información y del Conocimiento (AGESIC), a los efectos de supervisar la implementación del presente subprograma y recomendar ajustes al Poder Ejecutivo en caso de considerarlo necesario. Este Comité Asesor será coordinado por la ACCE.

Artículo 8°.- El Poder Ejecutivo, antes de los treinta días previos al inicio de cada ejercicio, fijará los montos máximos de las contrataciones y adquisiciones de bienes, servicios u obras públicas en las que cada organismo podrá aplicar el mencionado Subprograma de conformidad con lo dispuesto en el artículo 43 de la Ley N° 18.362, de 6 de octubre de 2008.

Artículo 9°.- Podrán participar en la etapa pre-comercial, en cualquiera de las dos modalidades previstas en el artículo 5° del presente decreto, aquellos oferentes alcanzados por el artículo 6° del presente decreto. Cuando se trate de una CPII, estos oferentes gozarán en la fase comercial de una reserva de mercado de hasta el X%, siempre que los resultados obtenidos en la etapa pre-comercial fueren satisfactorios.

De acuerdo con lo establecido en el artículo 43 de la Ley N° 18.362, de 6 de octubre de 2008, las contrataciones y adquisiciones amparadas por la reserva de mercado no podrán superar el 10% del total de contrataciones y adquisiciones realizadas por un mismo organismo en cada ejercicio.

.....

Se entiende así que las condiciones para desarrollar medicamentos son muy auspiciosas en la medida de que se asegura un mercado local, que aunque pequeño, resulta muy práctico para ensayar la fase IV de la investigación de tales innovaciones, es decir, la comprobación de que los beneficios terapéuticos que se avizoraban efectivamente se logran en la población uruguaya. Por supuesto que previamente a la compra del producto en su fase comercial, éste requerirá la autorización de comercialización (registro sanitario) otorgada por la autoridad competente (actualmente el Ministerio de Salud).

Referencias

Albornoz M. (Coord.), Barrere R., Castro Martínez E., Fernández de Lucio I., Gordon A., Jacovkisy P., Polino C., Anlló G., Mónica Silenzi M., 2012. Ciencia, tecnología e innovación para el desarrollo y la cohesión social. *Organización de Estados Iberoamericano para la Educación, la Ciencia y la Cultura*.

Bértola L., 2011. *La dinámica histórica de la industria uruguaya: algunas enseñanzas para las políticas actuales*. Foro sobre Estrategia Nacional de Desarrollo y Estructura Productiva, Comisión de Industrias de la Cámara de Representantes, Montevideo, Uruguay, Noviembre 2011.

Gordon S., Costa, L., Incerti, M., Manta, E., Saldaña, J., Domínguez, L., Mariezcurrena, R., Suescum, L. 1997. Synthesis and in vitro anthelmintic activity against *Nippostrongylus brasiliensis* of new 2-amino-4-hydroxydelta-valerolactam derivatives. *Farmaco* 52: 603-608.

León A., Rey A., Mallo L., Pirmettis I., Papadopoulos M., León E., Pagano M., Manta E., Incerti M., Raptopoulou C., Terziz A., Chiotellis C. 2002. Novel mixed ligand technetium complexes as 5-HT1A receptor imaging agents. *Nuclear Medicine and Biology* 29:217 - 226.

Munguía B., Mendina P., Espinoza R., Lanz A., Saldaña J., Andina M.J., Ures X., López A., Manta E., Domínguez L., 2013. Synthesis and anthelmintic evaluation of novel valerolactam-benzimidazole hybrids. *Letters in Drug Design and Discovery* 10: 1007 – 1014.

Munguía B., Michelena M., Melián, E., Saldaña J., Ures X., Manta E., Domínguez L., 2015. Development of novel valerolactam-benzimidazole hybrids anthelmintic derivatives: diffusion and biotransformation studies in helminth parasites. *Experimental Parasitology* 153:75 - 80.

Nieto, 2009. *¿Es posible en Uruguay generar valor con el conocimiento?* Conferencia en Cámara de Industrias del Uruguay, 2009.

Prandi C., Fagiolino P., Manta E., Llera L.D., Aiache J.M., Couquelet J., 1992a. Development of absorption Furosemide prodrugs: synthesis, in vitro and in vivo evaluation. *Farmaco* 47: 249-263.

Prandi C., Fagiolino P., Manta E., Llera L.D., 1992b. Bioavailability study of Furosemide prodrugs in rats. *Farmaco* 47: 1225-1230.

QFINA 2005. Laboratorio de Química Fina del Instituto Polo Tecnológico de Pando, de la Facultad de Química, creado en el 2005 por inversores privados y la Fundación para el Progreso de la Química.

Rey A., Papadopoulos M., León E., Mallo L., Pirmettis Y., Manta E., Raptopoulou C., Chiotellis E., León A., 2001. Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel 3+1 mixed ligand ^{99m}Tc complex having an aliphatic thiol as coligand. *Applied Radiation and Isotopes* 53: 429 – 434.