



Medicamentos genéricos antihipertensivos con requisitos terapéuticos de intercambiabilidad

[Generic antihypertensive medications with therapeutic interchangeability requirements]

Giulianna Gamero-Vega^{1*}, Percy Ocampo-Rujel²

¹Instituto de Investigación, Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, Jr. Tumbes 247, Casco Urbano, Chimbote, Ancash, 02804, Perú.

²Escuela de Farmacia y Bioquímica, Universidad Católica los Ángeles de Chimbote, Chimbote, Ancash, Perú.

* E-mail: igamerov@uladach.edu.pe; ORCID: 0000-00025827-9599

Señor Editor:

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente y causa de muerte prematura a nivel mundial. Según Organización Mundial de la Salud (OMS) la HTA provoca 7,5 millones de muertes al año, que equivale al 13% del total de defunciones que se producen a nivel mundial. Entre el año 1980 y 2008 la incidencia de HTA se incrementó en 310 millones. A nivel de regiones, África presenta la mayor proporción de incidencia de HTA (46%), seguido de América con el 35% (OMS, 2013). Se estima que para el año 2025 la prevalencia de esta enfermedad aumentará 60%, respecto al 2011 (Díaz, 2015).

El uso de medicamentos es esencial para controlar y contener daños mayores derivados de la HTA; en países en desarrollo estos medicamentos genéricos juegan un rol primordial dado su bajo costo y accesibilidad. Los medicamentos genéricos se comercializan bajo una denominación común del principio activo que lo contiene. Sin embargo para que sean intercambiables con los medicamentos innovadores deben cumplir la condición de certificar la misma composición química del principio activo, forma farmacéutica (comprimido, jarabe, etc.), dosis, bioequivalencia y biodisponibilidad (Carrizo, 2000). Los medicamentos genéricos deben respaldar su calidad a través de certificados de Buenas Prácticas de Manufactura otorgados por las autoridades reguladoras de medicamentos. Además de certificados de control de calidad que aseguren la intercambiabilidad: bioequivalencia (intercambio de medicamentos con el mismo principio activo),

biodisponibilidad (cantidad y velocidad de fármaco que llega en forma activa al torrente sanguíneo) y toxicidad (efectos adversos de los medicamentos) (DIGEMID, 2018).

El objetivo de esta investigación fue revisar la literatura científica referente a los ensayos clínicos de los medicamentos genéricos antihipertensivos que cumplieran las condiciones y requisitos de estudios terapéuticos que demuestren ser intercambiables. Para ello, se realizó una revisión de los artículos con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evaluaran medicamentos genéricos antihipertensivos tales como amlodipino, metildopa, enalapril, atenolol y un diurético concomitante hidrocortizida por ser los más utilizados para la HTA. La Fig. 1 representa el protocolo preparado para seleccionar dichos artículos. Además, se diseñó una estrategia de búsqueda (Tabla 1) para identificar los artículos publicados hasta 10 años de antigüedad. Se utilizó la base de datos PubMed con los términos de [(losartan OR amlodipine OR methyldopa OR hydrochlorothiazide OR enalapril OR captopril OR atenolol) AND (clinical trial OR clinical protocols) AND (therapeutic equivalency OR biological availability OR toxicity)]. La búsqueda fue realizada por dos investigadores de forma independiente, quienes, terminada la búsqueda, compararon los datos encontrados y resolvieron las discrepancias entre ellos. La base final fue revisada por todos los investigadores. Los criterios de inclusión y exclusión aparecen en la Tabla 2.

La búsqueda arrojó un total de 201 artículos con diseño ECA. En la fase de “selección”, después de

utilizar los filtros, artículos publicados en los últimos 10 años y estudios realizados en humanos, se obtuvieron 56 artículos; en la fase de “extracción”, se revisó el título de cada uno de los 56 artículos incluidos en la fase selección, se incluyeron aquellos que en el título consideraron las variables principales de interés. Como resultado se consiguieron 45 artículos; y en la fase de “síntesis”, se revisaron los textos completos y se excluyeron 37 artículos dado que no cumplieron los criterios de inclusión.

Después de varias fases de evaluación y selección, finalmente se incluyeron 8 (7,6%) artículos. De ellos, se identificaron dos estudios que calcularon la biodisponibilidad en concentraciones plasmáticas, otros dos realizaron ayuno nocturno para luego administrar los medicamentos, y tres estudios utilizaron periodos de lavado durante dos a tres semanas, luego administraron medicamentos y recogieron muestra de sangre, todos los estudios fueron realizados en países asiáticos con pobladores sanos y enfermos (Tabla 3).

En los últimos diez años, los estudios clínicos y preclínicos sobre los medicamentos genéricos antihipertensivos que cumplan condiciones y requisitos de estudios de intercambiabilidad son deficientes. Dos de cada cuatro medicamentos cumplen los requisitos de estudios terapéuticos para que demuestren ser intercambiables. En ese sentido, existe un déficit en el cumplimiento de los requisitos terapéuticos de intercambiabilidad, ello refleja los escasos estudios de equivalencia terapéutica que garanticen la eficacia, seguridad y calidad de medicamentos. Resulta necesario emplear estrategias que permitan realizar estudios de investigación clínicos y preclínicos de medicamentos previamente a su prescripción, con el fin de que a través de estos estudios se realice la correcta aplicación y cumplimiento de los requisitos de intercambiabilidad, con el propósito de prescribir una menor cantidad de medicamentos, con mayor efecto en un menor tiempo, a costos razonables y mínimos efectos adversos.

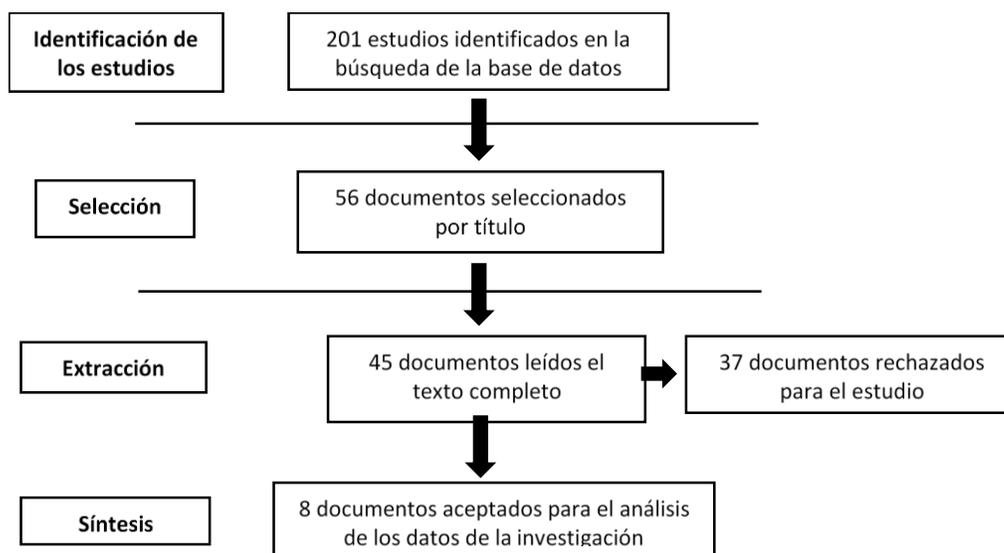


Figura. 1. Diagrama de flujo utilizado en el presente estudio.

Tabla 1. La estrategia de búsqueda de la investigación en la base de datos PubMed.

Estrategia: #1 AND #2 AND #3	
#1	("losartan"[Mesh] OR "amlodipine"[Mesh] OR "methyldopa"[Mesh] OR "hydrochlorothiazide"[Mesh] OR "enalapril"[Mesh] OR "captopril"[Mesh] OR "atenolol"[Mesh])
# 2	("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical protocols"[Mesh])
# 3	("therapeutic equivalency"[Mesh] OR "biological availability"[Mesh] OR "toxicity"[Subheading])

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de artículos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Se incluyeron estudios con diseño de ensayo clínico que demostraron intercambiabilidad: bioequivalencia, biodisponibilidad y toxicidad.	- Artículos sin el texto completo.
- Artículos publicados con resumen y texto completo y en cualquier idioma.	- Periódicos, cartas al editor, taller, póster e informes cortos.
- Artículos publicados de 10 años de antigüedad.	

Tabla 3. Artículos publicados sobre medicamentos genéricos para HTA con diseño ECA que cumplen normas de intercambiabilidad.

Título del estudio	Medicamento genérico/Combinación de dosis fija (FDC)	Conclusión del estudio	Observaciones	Referencia
<i>Bioequivalence study of a new fixed-dose combination tablet containing S-amlodipine nicotinate and olmesartan medoxomil in healthy Korean male subjects.</i>	1. Producto de prueba: tableta única de FDC que contenía 6,506 mg de nicotinato de S-amlodipino (5 mg como S-amlodipino quirál y 40 mg de medoxomilo de olmesartán). 2. Producto de referencia: besilato de amlodipino 13.888 mg, 40 mg de medoxomilo de olmesartán.	El medicamento de prueba recientemente desarrollado se puede usar de manera intercambiable con el medicamento de referencia utilizado actualmente.	Recogida de muestras de plasma, 144 horas después de la dosis de S-amlodipino y 48 horas después de la dosis de olmesartán. Ensayo clínico cruzado aleatorizado, de etiqueta abierta, de dosis única, de dos tratamientos, de dos vías y de dos periodos.	Oh et al., 2017
<i>The relative bioavailability of 2 prototype fixed-dose combination formulations for amlodipine and rosuvastatina in healthy white and Chinese subjects.</i>	Amlodipino 20 mg/rosuvastatina (10 mg/20 mg).	Los resultados son alentadores, y la formulación FDC1 o FDC2 puede considerarse adecuada para un mayor desarrollo para el uso potencial de una tableta combinada de amlodipino/rosuvastatina en el manejo integrado de la salud de las enfermedades cardiovasculares.	Estratificación por etnia (china y blanca). Después de un ayuno nocturno durante 10 horas, los sujetos recibieron los medicamentos con 240 mL de agua. Estudio abierto aleatorizado de dosis única.	Nwe et al., 2016

Tabla 3. Artículos publicados sobre medicamentos genéricos para HTA con diseño ECA que cumplen normas de intercambiabilidad (continuación...).

Título del estudio	Medicamento genérico/Combinación de dosis fija (FDC)	Conclusión del estudio	Observaciones	Referencia
<i>Pharmacokinetic properties and bioequivalence of olmesartán medoxomil/hydrochlorothiazide in healthy Korean male subjects.</i>	Olmesartán 20 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg.	Ambos cumplían con los criterios regulatorios asumiendo la bioequivalencia.	Administración de dosis única de los medicamentos y luego la toma de sangre para los estudios farmacocinéticos. Estudios aleatorizados en dos grupos.	Jin et al., 2014
<i>Bioequivalence studies for 2 different strengths of irbesartán/hydrochlorothiazide combination in healthy volunteers: 300/25 mg and 300/12.5 mg film-coated tablets.</i>	Irbesartan 300 mg/hidroclorotiazida 12.5 mg e irbesartán 300 mg/hidroclorotiazida 25 mg.	Ambos se consideran bioequivalentes y con las mismas respuestas terapéuticas y hasta 24 horas en el caso de hidroclorotiazida.	Administración en dos días de tratamiento, separados por un período de lavado de siete días. Se tomaron muestras de sangre hasta 72 horas después de la administración del fármaco en el caso de irbesartán. Estudio aleatorizado, de dos períodos, dos secuencias, cruzado.	Cánovas et al., 2013
<i>Pharmacokinetics, tolerability, and safety of the single oral administration of AGSAV301 vs Exforge: a randomized crossover study of healthy male volunteers.</i>	Amlodipino 10 mg/valsartán 160 mg.	Ambos fármacos también fueron bien tolerados.	Administración de dosis única de ambos medicamentos, separados por un período de lavado de tres semanas. Estudio cruzado aleatorizado.	Choi et al., 2013
<i>Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two losartan potassium 50-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers.</i>	Dos formulaciones de losartán de 50 mg (prueba y referencia).	Cumplió los criterios regulatorios para asumir la bioequivalencia a la formulación de referencia establecida.	Análisis por LC-MS/MS de concentraciones plasmáticas de losartán y su metabolito activo (EXP3174). Cálculo de parámetros farmacocinéticos. Estudio cruzado de dos vías, de secuencia aleatorizada, de dosis única.	Huang et al., 2010
<i>Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besilate: an open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers.</i>	Amlodipino 10 mg.	Ambas formulaciones fueron bien toleradas.	Proporción de 1:1 para recibir dos tabletas (5 mg cada una) de la formulación de prueba o de referencia, seguidas por un período de lavado de dos semanas y la administración de la formulación alternativa. Estudio abierto, de dosis única, aleatorizado y cruzado de dos vías.	Liu et al., 2009
<i>Pharmacokinetic comparison and bioequivalence evaluation of losartan/hydrochlorothiazide tablet between Asian Indian and Japanese volunteers.</i>	Losartán 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg.	Los resultados indican que son bioequivalentes, cuando se administra en ayunas.	Administración de una tableta de prueba o de producto de referencia después de 10 horas de ayuno durante la noche. Posteriormente se recogieron muestras de sangre en serie durante un período de 48 horas para ambos estudios. Estudios aleatorizados, abiertos, cruzados y de biodisponibilidad.	Kumar et al., 2014

Nota: Todos los estudios incluyeron pruebas de toxicidad (efectos adversos y de bioequivalencia/biodisponibilidad).

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Canovas M, Cabré F, Polonio F (2013) Bioequivalence studies for 2 different strengths of irbesartan/hydrochlorothiazide combination in healthy volunteers: 300/25 mg and 300/125 mg film-coated tablets. *Drug Res (Stuttg)* 64(5): 257-262.
- Carrizo F (2000) Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 16: 133-143.
- Choi HY, Kim YH, Kim MJ, Noh Y-H, Lee SH, Bae K-S (2013) Pharmacokinetics, tolerability, and safety of the single oral administration of AGSAV301 vs Exforge: A randomized crossover study of healthy male volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs* 14(1): 63-72.
- Diaz M (2015) Hipertensión arterial: un constante desafío. *Rev Argent Cardiol* 83(2): 85-86.
- DIGEMID - DG de medicamentos insumos y drogas. Intercambiabilidad de medicamentos [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 7]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=3&IdItem=2142>
- Huang J, Chen R, Wei C, Li R, Yuan G, Liu X (2010) Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two acipimox tablets: A single-dose, randomized-sequence, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Drug Res (Stuttg)* 63(2): 79-83.
- Jin C, Jeon J-Y, Im Y-J, Jung J-A, Kim Y, Park K (2014) Pharmacokinetic properties and bioequivalence of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in healthy Korean male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52(1): 64-72.
- Kumar S, Monif T, Khuroo A, Reyar S, Jain R, Singla AK (2014) Pharmacokinetic comparison and bioequivalence evaluation of losartan/hydrochlorothiazide tablet between Asian Indian and Japanese volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 52(1): 39-54.
- Liu Y, Jia J, Liu G, Li S, Lu C, Liu Y (2009) Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: An open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther* 31(4): 777-783.
- Nwe HH, Bullman JN, Joshi SM, Stylianou A, Kapsi SG (2016) The relative bioavailability of 2 prototype fixed-dose combination formulations for amlodipine and rosuvastatin in healthy white and Chinese subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 5(2): 131-140.
- Oh MJ, Hwang HH, Kim HG, Lee GH, Cho Y-S, Lee SY (2017) Bioequivalence study of a new fixed-dose combination tablet containing S-amlodipine nicotinate and olmesartan medoxomil in healthy Korean male subjects. *Clin Ther* 39(7): 1371-1379.
- OMS - Organización Mundial de la Salud. Información General sobre la Hipertensión en el Mundo. 2013.

Contribución de los autores:

Contribución	Gamero-Vega G	Ocampo-Rujel P
Conceptos o Ideas	x	x
Diseño	x	x
Definición del contenido intelectual	x	x
Búsqueda bibliográfica	x	x
Estudios experimentales		
Adquisición de datos	x	x
Análisis de datos	x	x
Análisis estadístico		
Preparación del manuscrito	x	x
Edición del manuscrito	x	x
Revisión del manuscrito	x	x

Citation Format: Gamero-Vega G, Ocampo-Rujel P (2019) Medicamentos genéricos antihipertensivos con requisitos terapéuticos de intercambiabilidad [Generic antihypertensive medications with therapeutic interchangeability requirements]. *J Pharm Pharmacogn Res* 7(6): 408-412.