



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD ZACATENCO**

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Criterios de bioequivalencia de fármacos de estrecho margen
terapéutico: un enfoque farmacodinámico complementario”**

TESIS

que presenta:

VALENTINA ZAMORA XOLO

Para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

en la especialidad de

FARMACOLOGÍA

Directores:

Dr. Gilberto Castañeda Hernández

Dra. Leticia Cruz Antonio

Ciudad de México

Enero, 2022

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico otorgado, con número de registro 762199, para la realización de este proyecto.

Agradezco al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), por mi formación y la oportunidad de desarrollar este proyecto en consideración a la actual emergencia sanitaria por la pandemia de covid-19.

A mi director de tesis, el Dr. Gilberto Castañeda Hernández, por permitirme realizar este proyecto, por su dirección y contribución a mi formación tanto profesional como personal. Gracias por ampliar mi visión, una persona alegre que es como un oasis en el camino de otros.

A mi co-directora de tesis, la Dra. Leticia Cruz Antonio, por sus aportes y asesoramiento a mi trabajo de maestría, así como por su guía a través de estos años en la cual destaco su paciencia, calidez y gran calidad humana. Una profesional que forma con valores.

Agradezco de forma especial a mí comité tutorial, la Dra. Liliana Favari Perozzi y el Dr. Carlos Hoyo Vadillo, por sus comentarios, consejos y sugerencias al revisar mi tesis.

Dedicatoria

A mi familia, que es mi principio y mi final...

CONTENIDO

I.	Lista de Abreviaturas	4
II.	Lista de Figuras	5
III.	Lista de Tablas	5
	Resumen.....	8
	Introducción	9
	Marco teórico	11
	Biodisponibilidad y bioequivalencia.....	11
	ABC.....	12
	C _{máx}	12
	Estudio de bioequivalencia.....	13
	Regulación nacional e internacional	13
	Medicamentos genéricos de estrecho margen terapéutico	14
	Ajuste del margen de bioequivalencia para fármacos de estrecho margen terapéutico	17
	Farmacocinética	19
	Procesos ADME.....	19
	Farmacodinamia	22
	Dosis efectiva y dosis tóxica media (DE50 y DT50)	22
	Índice terapéutico	23
	Modelos Emáx y Sigmoideo	23
	Impacto económico de la bioinequivalencia	25
	Planteamiento del problema.....	27
	Justificación.....	27
	Objetivo general.....	28
	Objetivos particulares.....	28
	Metodología	29
	Resultados	31
	Análisis de resultados.....	40
	Conclusiones	45
	Referencias.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

NOM-177-SSA1-2013	Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad.
ABC	Área Bajo la Curva
C _{máx}	Concentración Máxima
IC 90 %	Intervalo de confianza al 90 %
DT50	Dosis tóxica 50
DE50	Dosis efectiva 50
EMA	(siglas en inglés) Agencia Europea de Medicamentos
HC	(siglas en inglés) Cuidado de la Salud en Canadá
MSTB	(siglas en inglés) Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
DL50	Dosis letal 50
ADME/ ADBE	Absorción, Distribución, Metabolismo/ Biotransformación, Eliminación
IT	Índice terapéutico
C _p	Concentración plasmática
CE50	Concentración efectiva 50
Emáx	Efecto máximo
Ln	Logartimo natural
ABC 0-INF	Área Bajo la Curva al infinito

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Comparación de los perfiles plasmáticos de un medicamento de prueba y de referencia.
- Figura 2 Curvas de dosis-respuesta para los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco.
- Figura 3 Ejemplo de curvas que siguen la ecuación de Hill con diferentes valores de pendiente
- Figura 4 Simulación farmacocinética de un fármaco de amplio margen terapéutico, administración por vía oral.
- Figura 5 Simulación farmacocinética de un fármaco de amplio margen terapéutico, administración por vía intravenosa.
- Figura 6 Simulación farmacocinética de un fármaco de estrecho margen terapéutico, administración por vía oral.
- Figura 7 Simulación farmacocinética de un fármaco de estrecho margen terapéutico, administración por vía intravenosa.
- Figura 8 Curva concentración-respuesta del efecto analgésico de paracetamol, un fármaco con Hill de 1.
- Figura 9 Curva concentración-respuesta de la inhibición de calcineurina por Tacrolimus, un fármaco con Hill de 3.
- Figura 10 Curso temporal del efecto para un fármaco con coeficiente de Hill de 1.
- Figura 11 . Comparación del curso temporal del efecto para un fármaco de alta pendiente con coeficiente de Hill 3 (línea continua) y un fármaco con Hill 1. (línea punteada).
- Figura 12 Promedio \pm DE de los perfiles de la concentración plasmática vs. tiempo de tacrolimus, medicamento de referencia y prueba, 5 mg por vía oral.
- Figura 13 Relación del ABC de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen un fármaco con Hill 1, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.
- Figura 14 Relación del efecto de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen un fármaco con Hill 1, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.

- Figura 15 Relación de ABC de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen tacrolimus, un fármaco con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.
- Figura 16 Relación del efecto de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen un fármaco, tacrolimus con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.
- Figura 17 Relación de ABC de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen tacrolimus, fármaco con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 90-111.11%
- Figura 18 Relación del efecto de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen tacrolimus, fármaco con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 90-111.11%

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1 Algunos de los efectos adversos más comunes y graves que presentan los fármacos de estrecho margen terapéuticos considerados por la NOM-177-SSA1-2013
- Tabla 2 Resultados de la prueba de bioequivalencia para medicamentos con fármaco de estrecho margen terapéutico de acuerdo con el intervalo 80-125 %.
- Tabla 3 Resultados de la prueba de bioequivalencia para medicamentos con fármaco de estrecho margen terapéutico de acuerdo con el intervalo 90-111.1 %

Resumen

La bioequivalencia es una de las pruebas que deben cumplir los medicamentos que buscan su aprobación para ser comercializados mediante la denominación de genéricos. Los requisitos de evaluación, análisis y límites para el margen de aceptación se encuentran definidos en la NOM-177-SSA1-2013 y anexos en la cual se establece que se realiza a partir de parámetros farmacocinéticos: Área bajo la curva y Concentración máxima debido a que se espera una proporcionalidad entre las concentraciones alcanzadas en sangre y los efectos del fármaco en cuestión. El margen de aceptación habitual es de 80-125 %, excepto para los medicamentos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica, dado que se ha visto que estos medicamentos presentan una multiplicidad de efectos cuya intensidad es variable pudiendo llegar a ser sumamente grave o mortal. Y que esto se debe a que su relación entre dosis-concentración-efecto es descrita como de alta pendiente, ya que pequeños cambios en las dosis y la concentración conducen a grandes cambios en la intensidad del efecto, por tanto, se realizó el ajuste de los límites de aceptación para los medicamentos que contienen fármacos con estrecho margen terapéutico con el objeto de asegurar tanto la eficacia como la seguridad de las personas. En el presente trabajo se llevó a cabo la simulación de perfiles farmacocinéticos, perfiles farmacodinámicos, la integración de estos y el contraste normativo del margen habitual y del actualmente señalado en la norma con la finalidad de explicar y esclarecer porqué se implementó esta medida considerando para ello la relación farmacodinámica de estos. De manera que en la aprobación y/o el cambio de un medicamento de patente o referencia a un medicamento genérico los profesionales puedan emitir un juicio más claro e informado y estricto cuando sea necesario. De acuerdo con el análisis puede esclarecerse que en el margen habitual el cumplimiento de parámetros farmacocinéticos no corresponde a la relación farmacodinámica en fármacos de alta pendiente por tal motivo el ajuste para estos fármacos es adecuado. Sin embargo, debe atenderse cuáles medicamentos deben considerarse en el listado normativo dada su alta pendiente. En conclusión, la complementación de la relación farmacodinámica puede proporcionar la información para poder comprender mejor el marco regulatorio de bioequivalencia para los medicamentos con fármacos de estrecho margen terapéutico.

Abstract

Bioequivalence is one of the tests that drug products must be compliance to approve their commercialization with a generic denomination. The evaluation requirements, analysis and limits for the acceptance index are defined in NOM-177-SSA1-2013 and annexes, which establishes their determination through the pharmacokinetic parameters: Area under the curve and Maximum concentration due to the proportionality expected between the blood concentrations reached and the drug substance effect under consideration. The usual acceptance index is 80-125%, except for narrow therapeutic index and critical dose drug products; since it has been spotted that these present multiple effects with a variable intensity that may become extremely serious or fatal. And that's ought to the dose-concentration-effect relationship described as high slope, since small changes in doses and concentration produce large changes in the effect intensity, therefore, it was perform an adjustment on the acceptance limits for drugs products that contain narrow therapeutic index drug substances in order to ensure both as efficacy as well the people's safety. In the present work, it was performed the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles simulation, along with their integration and the normative contrast evaluation between the usually index and the currently referred value in the norm for explain and clarify purpose why this measure was implemented taking under consideration the pharmacodynamic relationship of these. In such a way that health professionals may give off a clearer, knowledgeable, and strict judgment during the patented or innovation drugs approval and/or their change to a generic drug when it's necessary. According with the analysis, it can be elucidated that the pharmacokinetic parameters compliance does not correspond with the pharmacodynamic relationship presented by high slope drug substances when the usual index is considered, so an adjustment for these drugs is adequate. However, it must attend which high slope drug products should be considered in the normative lists. In conclusion, pharmacodynamic relationship complementation can provide information to a better understanding of bioequivalence regulatory framework for drug products with narrow therapeutic index drug substances.

Introducción

Un medicamento genérico es aquel que se desarrolla para ser equivalente a un medicamento que ya ha sido autorizado y se le denomina de referencia o bien marca y/o patente de manera común. Un medicamento se compone del principio activo o fármaco y de sustancias que facilitan su fabricación y liberación de la forma farmacéutica que se le dé (tabletas, cápsulas, entre otros), los cuales son llamados excipientes. (1)

Se dice que un equivalente farmacéutico contiene el mismo principio activo, en las mismas cantidades y forma de dosificación similar pero con diferentes excipientes; los cambios en cuanto la forma química de la molécula activa y excipientes no deberían afectar la seguridad, eficacia o calidad del medicamento por tal motivo es que esto se encuentra regulado por el Consejo General de Salud, el cual establece que un medicamento genérico que pretenda ser comercializado debe de cumplir con ciertas pruebas como lo son el perfil de disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia, descritas en la norma de carácter obligatorio NOM-177-SSA1-2013 la cual establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.(2) El tipo de prueba a realizar y la información requerida depende, entre varios factores, del tipo de medicamento y su nivel de riesgo, por lo tanto, con base en *el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos*(3), para ciertos grupos como los medicamentos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica es necesario también deben tomarse en cuentas las guías complementarias que decretan que este tipo de fármacos deben demostrar su intercambiabilidad a través de la prueba de bioequivalencia. Para dichos medicamentos se han establecido límites más estrictos para esta prueba con el fin de no comprometer la seguridad de las personas al emplear el medicamento genérico .(3,4)

La evaluación se realiza a través de ensayos clínicos en los que se cuenta con una población homogénea y mediante parámetros farmacocinéticos por lo cual el impacto de una diferencia farmacocinética mayor a la establecida entre el medicamento evaluado y el de referencia no puede ser dimensionado en términos de lo que el fármaco le hace al organismo, dicho de otra forma, la farmacodinamia. Esto resulta interesante ya en el desarrollo de medicamentos las pruebas farmacodinámicas son necesarias para la evaluación farmacocinética, no obstante,

dado que en la evaluación de bioequivalencia los resultados de la farmacocinética se consideran extrapolables al efecto alcanzado, los estudios farmacodinámicos sólo se realizan en casos puntuales y por tanto es común que no destaque esta parte integral y fundamental que tiene la farmacodinamia.

Marco teórico

Biodisponibilidad y bioequivalencia

La bioequivalencia es una de las pruebas que debe cumplir un medicamento, denominado medicamento de prueba el cual pretende la denominación de genérico, a través de la comparabilidad en términos de grado y velocidad de absorción del principio activo que contiene respecto a uno de referencia, pues se espera una correspondencia en resultados clínicos. Esta prueba implica que la variación que pueda existir entre los medicamentos no debe impactar en su eficacia o seguridad en los pacientes, aun cuando haya cambios en la forma farmacéutica, química o excipientes. Para garantizar un rendimiento *in vivo* comparable las biodisponibilidades de ambos, no deben diferir en más de determinado porcentaje, pues así puede asegurarse que la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración del medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo son semejantes. Los parámetros farmacocinéticos, Área bajo la curva (ABC) y la Concentración Máxima (C_{máx}), usados para denotar bioequivalencia, deben encontrarse delimitados dentro cierto intervalo de variación, el cual está determinado según las regulaciones de cada país, aunque para la gran mayoría de fármacos el rango de 80-125 % es el indicado, salvo para ciertos grupos de fármacos, para los cuales el margen se ha ajustado.(2)

ABC

La determinación de bioequivalencia entre las formulaciones de los medicamentos se realiza a partir de la comparación del área bajo la curva porque esta es una medida del grado de absorción del fármaco.

$C_{m\acute{a}x}$

Este otro parámetro también es necesario para el establecimiento de equivalencia entre el medicamento de prueba y el de referencia, dado que no sólo basta semejanza entre el grado sino también la velocidad con la cual se absorbe el fármaco y es la $C_{m\acute{a}x}$ la cual permite dicha evaluación.

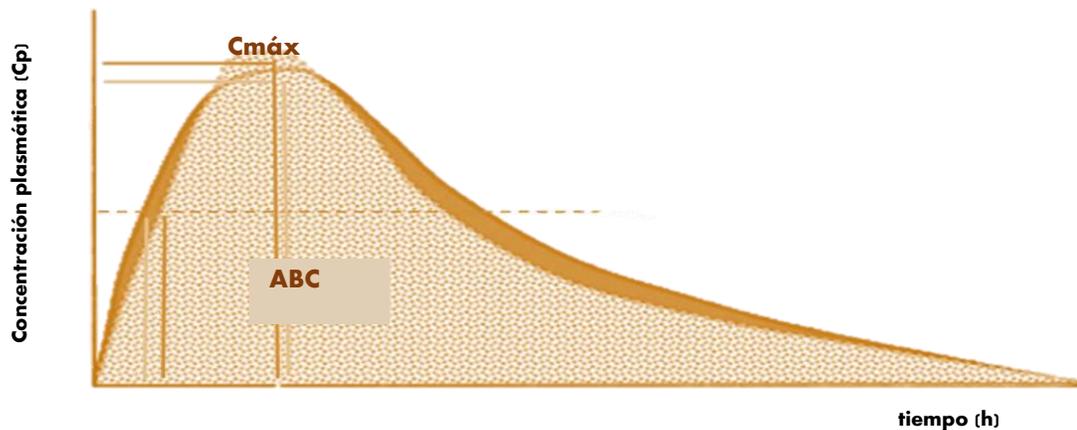


Figura. 1. Comparación de los perfiles plasmáticos de un medicamento de prueba y de referencia.

Estudio de bioequivalencia

El estudio o prueba de bioequivalencia clásica se realiza en sujetos sanos que deben cumplir con ciertos requisitos para ser incluidos en el estudio, el diseño generalmente corresponde a una comparación cruzada entre el medicamento de prueba y el de referencia. En otras palabras, la división aleatoria y equilibrada de los sujetos en dos grupos, a los cuales se les administran ambos medicamentos, pero con un lapso suficiente para asegurarse que no haya interferencia entre ellos al cual se le conoce como periodo de lavado. Estos diseños cruzados consisten en secuencias que describen el orden en que las formulaciones (o medicamentos) son administradas a los sujetos en los períodos. El diseño clásicamente empleado corresponde a un diseño cruzados de dos vías o 2×2 en el que se tiene dos secuencias y dos periodos TR /RT. A los sujetos se les tomaran muestras de sangre a diferentes tiempos y de esta manera se caracteriza el perfil farmacocinético o de exposición a partir del cual se realizará el cálculo de ABC y $C_{m\acute{a}x}$. Estos diseños tienen la ventaja de que se elimine el efecto de la variabilidad interindividual ya que cada individuo sirve como su control, así como disminuir el sesgo debido al efecto del periodo y secuencia ya que se asigna aleatoriamente y que no se requiere de tantos participantes para llevarlo a cabo la determinación(5,6).

Regulación nacional e internacional sobre estudios de bioequivalencia.

A nivel internacional, en cada país existe una legislación y entidades regulatorias encargadas de asegurar la bioequivalencia entre medicamentos de acuerdo con sus intereses. Por ejemplo, se tiene a la European Medicines Agency (EMA) en Europa, Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos de América, la Health Care en Canadá, Ministry of Health Labor and Welfare en Japón o la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) en Brasil por mencionar algunas (13). En México, se tiene la Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013, la cual establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. En esta Norma se describe las pruebas, métodos analíticos, estadísticos y requisitos para el dictamen e informe final sobre el medicamento de prueba.

No todos los medicamentos genéricos requieren pruebas de bioequivalencia para determinar su intercambiabilidad, según lo establece el ACUERDO emitido por el Diario oficial de la Federación en nuestro país, se estipula que la determinación se realiza en consideración al uso (sistémico o local), las características fisicoquímicas del principio activo, forma farmacéutica, grupo o farmacocinético y margen terapéutico (14).

Con relación a este último, el acuerdo señala que aquellos medicamentos que contengan un fármaco de estrecho margen terapéutico, definidos así cuando su relación entre la dosis letal 50 (DL50) y la dosis efectiva 50 (DE50) sea menor a 2, debe entonces realizarse la prueba de bioequivalencia tomando en cuenta también los criterios señalados en la Guía para la Evaluación de la Intercambiabilidad de Medicamentos que Contienen Fármacos de Estrecho Margen Terapéutico y Dosis Crítica.(4)

Medicamentos genéricos de estrecho margen terapéutico

Se categoriza de esta manera a aquellos medicamentos que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico. Desde un punto de vista clínico, un fármaco dentro de esta categoría tiene una relación entre la dosis efectiva 50 (DE 50) y la dosis tóxica (DT50) menor a 2 [$DT50/ DE50 < 2$], lo cual se conoce como índice terapéutico (IT)

El índice terapéutico considera las dosis a la cuales un fármaco presenta efectos terapéuticos con la menor cantidad de efectos adversos. El rango entre el DE 50 y DT 50 puede ser grande o pequeño, dependiendo del tipo de molécula de la que se trate. Cuanto mayor sea el IT, más seguro será el medicamento. Desde una perspectiva farmacocinética, la concentración mínima efectiva (CME) a la que se observan efectos terapéuticos suficientes y la concentración máxima tolerada (CMT) a la cual se empiezan a observar los efectos inaceptables es bastante amplia.

En México, la NOM-177-SSA1-2013 en su apartado denominado Guía para la evaluación de la intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica, proporciona un listado de dichos medicamentos, siendo 6 los categorizados, cuya inclusión se debe a la que pequeñas variaciones en las dosis pueden

conducir a grandes en dosis, pudiendo llegar entonces fácilmente a presentar toxicidad. El dictamen de bioequivalencia se realiza con base a la determinación de los parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva (ABC) y concentración máxima (C_{máx}), cuyos límites de aceptación por consenso son del 80-120 % con intervalos de confianza al 90 % (IC 90%), puesto que diferencias dentro de este intervalo no se consideran de relevancia clínica, salvo para los medicamentos altamente variables y/o de dosis críticas porque en estos los efectos tóxicos afectan considerablemente la calidad de vida de las personas pudiendo ponerlas incluso en riesgo. En la tabla 1, puede ver con mejores detalles los efectos más comunes y algunos de los más graves que las moléculas, categorizadas así por la normatividad mexicana vigente, pueden llegar a producir en las personas. Por tal motivo para estos el intervalo de aceptación es más estrecho; del 90-111.11 % (IC 90 %).

Tabla 1. Algunos de los efectos adversos más comunes y graves que presentan los fármacos de estrecho margen terapéuticos considerados por la NOM-177-SSA1-2013.(29–34)

Estrecho margen	Indicación terapéutica	Eventos tóxicos frecuentes
Digoxina	Antiarrítmico digitálico	Todo tipo de arritmia: bradicardia, arritmias ventriculares, bloqueo aurículoventricular, insomnio, depresión y confusión. Actúan sobre GI: Anorexia, vómitos, diarrea. Desorientación, trastornos visuales.
Flecainida	Antiarrítmico IC	Palpitaciones, náuseas, mareos, dolor de cabeza, visión borrosa, fotopsia, disnea, fatiga. Graves: Paro cardíaco, Arritmia cardíaca, Choque cardíaco, Trastorno de la función de estimulación, Electrocardiograma anormal, Bloqueo cardíaco, Insuficiencia cardíaca, Nueva aparición o empeoramiento, Intervalo QT prolongado, Disfunción del nódulo sinusal, Síncope, Torsades de pointes, Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular
Litio	Episodios de manía	Hipotiroidismo, bocio, poliuria y polidipsia, hipercalcemia; somnolencia, cansancio, debilidad muscular, hiperirritabilidad muscular, temblor, cefalea, confusión, palabra gangosa, dificultad para concentrarse, rigidez en "rueda dentada", hiperreflexia, hipertonía; alteraciones de la onda T en el ECG; anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento; leucocitosis.
Fenitoína	Antiepiléptico	Erupción morbiliforme, erupción cutánea, estreñimiento, agrandamiento gingival, náuseas, vómitos, ataxia, problemas de coordinación, nistagmo, dificultad para hablar, confusión, nerviosismo. Graves: Paro cardíaco, efectos dermatológicos, efectos inmunológicos hepatotoxicidad, daño hepático, hepatitis tóxica.
Teofilina	Broncodilator	Común: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, insomnio, temblor, irritabilidad, inquietud. Grave: fibrilación auricular, taquiarritmia, síndrome de Stevens-Johnson, hemorragia intracraneal, convulsiones.
Warfarina	Anticoagulante	Hemorragias, las complicaciones de la hemorragia pueden incluir parálisis, parestesias, cefaleas, dolor torácico, abdominal o muscular; mareos, jadeos, dificultad para respirar o para tragar, debilidad, hipotensión y shock inexplicable. Reacciones de hipersensibilidad, microembolización por colesterol, síndrome de los dedos azules, hepatitis, vasculitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas, dermatitis, fiebre, urticaria, dolor abdominal, astenia, náusea, vómitos, prurito, alopecia y parestesias.

Ajuste del margen de bioequivalencia para fármacos de estrecho margen terapéutico

Actualmente, cada entidad regulatoria de cada país tiene su propia lista de medicamentos genéricos con fármacos de estrecho margen terapéutico conforme a sus propios criterios debido a que como tal no existe una clasificación definida para estos porque para varios de ellos resulta inaceptable la evaluación del índice terapéutico por el riesgo que representa para las personas o bien porque además de ser estrecho tienden a ser fármacos bastante variables (variabilidad intraindividual $\geq 30\%$ de $C_{m\acute{a}x}$ y/o ABC) y/o no cuentan con estudios que definan adecuadamente su nivel de variación en cada población.(7,8)

Y es por tal motivo que algunas de estas entidades han recomendado normas de calidad y de bioequivalencia más rigurosas, con el fin de garantizar tanto la eficacia como la seguridad de los medicamentos genéricos que contienen fármacos con estrecho margen terapéutico.

Por ejemplo, la FDA ha optado por nuevos enfoques en el análisis de datos o en el diseño de los estudios de bioequivalencia, sugiriendo estudios replicados 2x4 (dos tratamientos, dos secuencias y cuatro periodos) para algunos medicamentos de estrecho margen terapéutico como tacrolimus, fenitoína o carbamazepina, no obstante esto es controversial dado que se piensa que resulta en una exposición innecesaria y puede sustentarse de mejor forma cuando el % CV de variabilidad intraindividual del fármaco es mayor a 30, si bien algunos de estos fármacos se han considerado como variables, los últimos estudios demuestran la variabilidad puede ser atribuida a otros factores, como la adherencia terapéutica, los cuales influyen en la variabilidad intersujeto más que la formulación. (9–11) También se propone el análisis de los datos empleando métodos bayesianos que permiten la correlación de más de una variable para establecer una mayor precisión y confiabilidad de los estudios. Por su parte EMA ha considerado el empleo de bioequivalencia promedio escalada, un método que permite ajustar el rango de bioequivalencia en función de la variabilidad intrasujeto. Asimismo algunas otras regulaciones consideran el modelado y simulación como complemento a los estudios de bioequivalencia, los cuales surgen de la integración de la farmacocinética y modelos de base fisiológica que consideran el tránsito gastrointestinal, propiedades fisicoquímicas del principio activo, así como la incorporación de las propiedades biofarmacéuticas, disolución

y permeabilidad.(11–13) Si bien todos estos métodos resultan más precisos tienen el inconveniente de que además de una exposición innecesaria para establecer la bioequivalencia entre medicamentos, implican mayores costos y disponibilidad de información biofarmacéutica y fisiológica en la población de estudio, así como personal capacitado para el análisis de los datos, por lo tanto algunas de las entidades como la EMA, la Health Care o la normatividad mexicana, han optado por reducir el margen de aceptación para los fármacos de estrecho margen terapéutico y empleado alguno de los otros métodos sólo cuando se encuentra debidamente justificado o respaldado por estudios. Como resultado de ello, el margen de aceptación de Healthcare Canada es de 90–112 % para ABC y 90–111.11% para EMA si se trata del ABC y para la $C_{m\acute{a}x}$ solo cuando sea de particular importancia para la seguridad, la eficacia o el control del nivel del fármaco.(14–16) Con base a estas mismas consideraciones en México se optó por la reducción del intervalo de aceptación de ambos parámetros al 90-111.11 % de los límites de aceptación.

Si bien es cierto que el dictamen de bioequivalencia se realiza con base a la determinación de los parámetros farmacocinéticos, el punto crucial del marco regulatorio es asegurar la equivalencia de efectos, tanto terapéuticos como adversos, de los medicamentos que se someten a estas pruebas. Lo anterior parte de la idea de que existe una proporcionalidad entre la exposición sistémica y la intensidad o probabilidad de efectos, y cuyo curso puede seguirse a través de la medición de las concentraciones plasmáticas. Aunque es correcto que la farmacocinética permite relacionar el curso temporal de la dosis con la concentración sistémica; ésta, por sí sola, no muestra realmente cuánto fármaco llega al sitio de acción o biofase y, por lo tanto, no se puede establecer con precisión la intensidad del efecto. Es aquí donde cobra importancia la farmacodinamia, ya que complementa la relación entre la dosis, la concentración y la respuesta, contribuyendo así a respaldar la equivalencia terapéutica. No obstante, en muy pocas ocasiones se comparan los parámetros farmacodinámicos. Esto no significa que la farmacodinamia del medicamento deba dejarse de lado cuando se pretende garantizar la seguridad y eficacia. Al contrario, debe tenerse presente dada la multiplicidad de efectos que tienen los medicamentos en el organismo, cuya intensidad varía de acuerdo con las concentraciones en la biofase y que como vimos con los fármacos de estrecho margen los efectos adversos son varios y graves. Y, justamente por ello, se ha determinado un rango óptimo de exposición de concentraciones plasmáticas llamado ventana terapéutica, que visto

desde una perspectiva farmacocinética, concentraciones plasmáticas del fármaco por debajo del límite inferior se consideran insuficientes, mientras que aquellas por arriba del límite superior se asocian a efectos indeseables. Por su parte, desde un enfoque farmacodinámico este rango se establece de acuerdo con al índice terapéutico, el cual si es estrecho se traduce en que pequeñas variaciones en las dosis administradas pueden conducir a alguno de los resultados mencionados, lo cual es inadmisibles. Por tanto, las diversas estrategias para resolver dicha situación, entre las que destacan la reducción de los límites de aceptación, procura garantizar no solo la efectividad sino también la seguridad y, por tanto, la calidad de los productos farmacéuticos que pretenden la denominación de genéricos.

Farmacocinética

El objetivo de toda farmacoterapia consiste en alcanzar los efectos terapéuticos con la mínima cantidad de efectos adversos. (15) Por lo tanto, es necesario una adecuada selección de la vía de administración, forma farmacéutica, dosis y pauta de administración. A su vez esta debe basarse en el conocimiento de los procesos que condicionan el curso temporal de las concentraciones del fármaco y sus metabolitos en el organismo. La farmacocinética es la rama de la farmacología que se encarga de dilucidar los procesos a los que el fármaco es sometido en el organismo, cuyo acrónimo es ADME o ADBE.

Procesos ADME

Los procesos ADME o ABDE es el acrónimo de aquellos procesos farmacocinéticos que determinan la concentración del fármaco que alcanza el sitio de acción y por tanto se espera que la intensidad del efecto:

Absorción

Consiste en la transferencia del fármaco desde el sitio de administración hasta que alcanza la circulación general siendo el paso a través de las membranas celulares un punto fundamental

en este proceso. Un gran número de factores pueden alterar este proceso ya sea propias del paciente(patológicas), del fármaco(fisicoquímicas) o de la formulación.

Antes de su paso a través de estas membranas, el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica (desintegración y disgregación) para finalmente disolverse. Cuando el fármaco ya se encuentra en solución, son las propiedades fisicoquímicas como el tamaño molecular, solubilidad, grado de ionización y pH en el sitio de administración los que determinarán el mecanismo de transporte y cuan eficiente es la absorción de este.

Todos los factores anteriores pueden ser influenciados por los componentes de la formulación. Ciertamente estas sustancias conocidas como los excipientes pueden influir tránsito gastrointestinal, la absorción o bien la solubilidad in vivo y estabilidad del principio activo, no obstante, la sustitución de alguna de estas sustancias se hace por una que sea comparable en cuanto a características o al menos es lo esperado. (16–18)

Distribución

Es la transferencia desde la circulación general a su sitio de acción o biofase. La distribución se encuentra determinada por el flujo sanguíneo, el gasto cardiaco, permeabilidad capilar, unión a proteínas y también por las características fisicoquímicas que rigen el paso a través de las membranas como es el caso de la solubilidad y el grado de ionización pues debido a esto se podrán tener fármacos que ingresen más profundamente a los tejidos y por lo tanto permanezcan mayor o menor tiempo y en conjunto con su sitio de acción la duración de sus efectos.

Un importante parámetro farmacocinético guía de este proceso es el volumen de distribución, volumen teórico en el cual se supone que se debería distribuir el fármaco administrado para alcanzar el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y el sitio de acción. A mayor volumen de distribución, significa que el fármaco ha ingresado más profundamente en el organismo. (16,17,19)

Metabolismo

Este proceso es una de las causas más usuales de la terminación de la acción de un fármaco puesto que a través de sistemas enzimáticos, principalmente en hígado, transforma bioquímicamente los fármacos en productos, los llamados metabolitos, que suelen ser menos activos, inactivos o con acciones cualitativamente diferentes y en última instancia en sustancias activas (profármacos). En el primero de los casos, los metabolitos generados suelen ser más polares que la molécula original lo que facilita su salida del organismo y en el caso de metabolitos con acciones diferentes o a veces similares debe tenerse cuidado puesto que sus efectos podrían resultar tóxicos.

El grado de metabolismo o biotransformación varía en los fármacos, algunos sufriendo de metabolismo incluso desde la pared intestinal, por lo tanto, este proceso resulta determinante en cuanto a la cantidad de fármaco que alcanzará la circulación general. (16,19–22)

Eliminación

Consiste en la finalización de la acción farmacológica de una sustancia dada su biotransformación o bien por la salida inalterada del fármaco del organismo.

En cualquiera de los casos es importante conocer la velocidad con la cuál este deja el organismo. Lo anterior permite clasificar a los fármacos, de acuerdo con sus cinéticas de eliminación, en sustancias con eliminación de orden cero o de primer orden. En el primer caso los fármacos se eliminan en “cantidad” constante por unidad de tiempo, por tanto, la velocidad no depende de la concentración del fármaco en el cuerpo. Para los fármacos con eliminación de orden 1, se elimina un “porción” constante por unidad de tiempo, se dice entonces que la velocidad depende de la concentración. La cinética de eliminación se expresa por el tiempo de vida media o bien la constante de eliminación. (16,19,20)

Farmacodinamia

La comprensión de esta rama proporciona las bases para un adecuado empleo terapéutico de las sustancias activas. Esto es debido a que para que un fármaco ejerza su acción es necesario que alcance cierta concentración en el sitio de acción o biofase. Por consiguiente, se dice que la farmacodinamia permite el establecimiento de la relación entre la concentración y el efecto. Es importante destacar que dicho efecto que ejercen los fármacos se trata realmente de la modulación de funciones biológicas del organismo, ya sea al alza o a la baja. La respuesta o efecto se logra gracias a la interacción entre el fármaco y su blanco farmacológico (proteínas) y que es determinado por la selectividad y la afinidad entre ellos. Al medir el grado del efecto cuando se aumentan las dosis y por ende las concentraciones, es posible calcular parámetros farmacodinámicos como el efecto máximo (E_{max}) de una sustancia y de forma comparativa la potencia (DE_{50}) con respecto a otro. La eficacia se refiere al efecto máximo que puede generar una molécula con actividad biológica, en cuanto a la potencia se hace referencia a la concentración necesaria para alcanzar el 50% del máximo efecto generado. (23,24)

Dosis efectiva y dosis tóxica media (DE_{50} y DT_{50})

Se les conoce así a las dosis de una sustancia la cual causa un determinado efecto en el 50 % de la población evaluada, en el caso de la dosis efectiva media o 50 se habla del efecto terapéutico y en el caso de la dosis tóxica medio o 50, los efectos tóxicos. Se maneja también el término dosis letal 50 para algunas sustancias y hace referencia a la cantidad requerida que causa la muerte después de un cierto periodo de exposición, pero por cuestiones éticas esto suele evaluarse sólo para algunas sustancias en ciertos modelos animales bajo ciertas condiciones y en cuyo caso dado que se evalúa la exposición en un medio se le denomina concentración letal 50 (CL_{50}). (23,25,26)

Índice terapéutico

El índice terapéutico (IT) es una relación que surge a partir de las dosis que a la que un fármaco causa un efecto terapéutico con la dosis que causa la muerte (en estudios con animales, CL50) o toxicidad (en estudios en humanos, DT50). Cuanto mayor sea el IT, más seguro será el medicamento. Por el contrario, un fármaco con un IT estrecho tiene generalmente una fuerte relación concentración-respuesta en cuanto a eficacia, toxicidad o ambos, de modo que existe un rango estrictamente definido entre el riesgo y el beneficio. (27–29)

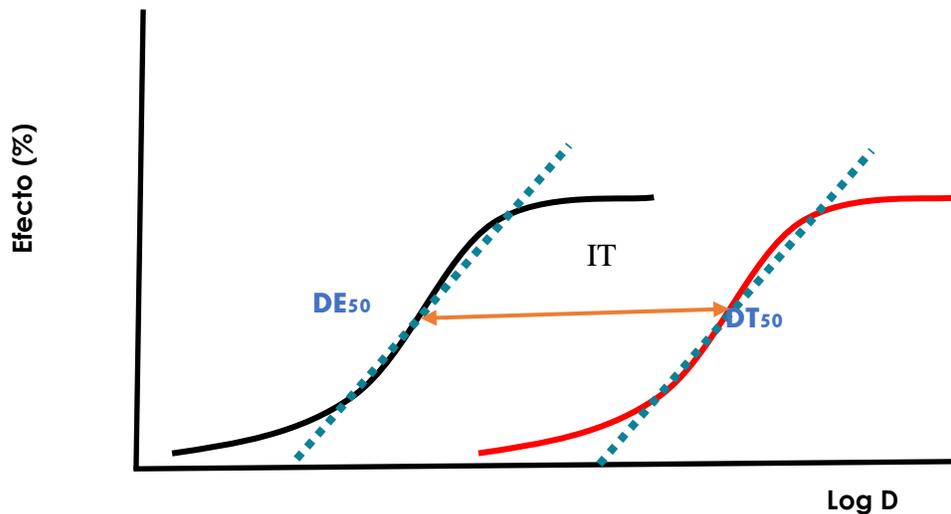


Figura 2. Curvas de dosis-respuesta para los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco. (19,20)

Modelos Emáx y Sigmoideo

De manera similar a los parámetros farmacocinéticos, para el caso de los parámetros farmacodinámicos, estos pueden ser obtenidos mediante adecuados modelos matemáticos, a partir de la relación entre el efecto alcanzado y las dosis o las concentraciones sanguíneas medidas. Por ejemplo, el modelo de efectos fijos, es un modelo simple que relaciona la

concentración del fármaco con un efecto farmacológico que está presente o ausente. Tales modelos pueden ser de tipo lineal o no lineal. Los modelos lineales, suelen emplearse para aquellos datos que presentan una clara tendencia a ajustarse a este tipo. Indican que el efecto es dependiente de la dosis y tienen la limitante de que no pueden predecir un efecto máximo. En cuanto a los modelos no lineales, se tiene al Emax y Emax sigmoideo, ambos incorporan la teoría de la interacción fármaco-receptor en la cual se tiene un efecto máximo. En estos modelos el efecto en función de la concentración es descrito por una curva de tipo hiperbólico, cuya linealización nos da como resultado una curva con pendiente 1 para el modelo de efecto máximo y es el que describe la relación concentración-efecto de la mayoría de los fármacos. Por su parte aquellos cuya relación de cambio del efecto con base en la concentración es diferente de 1, se emplea el modelo sigmoideal o de Hill, descrito por la ecuación 2, el cual es una derivación que incorpora en un coeficiente o factor que da una idea de lo variable que puede llegar a ser la respuesta con un pequeño cambio en la concentración (ecuación 2). Desde el punto de vista farmacológico, nos indica qué tan seguro son los fármacos, a mayor número de Hill, fármacos menos seguros. (26,30–35) (36)

Modelo Emax	$E = (E_{\text{máx}} \cdot C_p) / (DE_{50} + C_p)$	ecuación 1
-------------	--	------------

Modelo de Hill	$E = (E_{\text{máx}} \cdot C_p^\gamma) / (DE_{50}^\gamma + C_p^\gamma)$	ecuación 2
----------------	---	------------

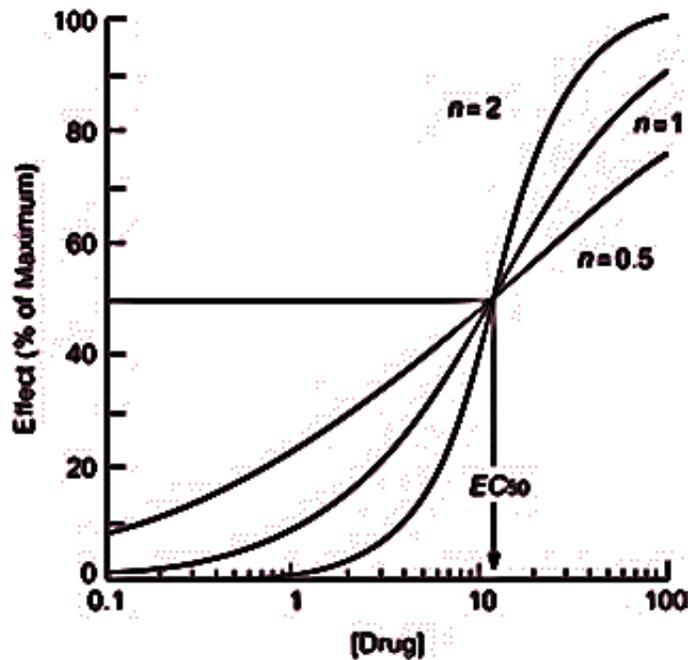


Figura 3. Ejemplo de curvas que siguen la ecuación de Hill con diferentes valores de pendiente. (29)

Impacto económico de la bioequivalencia

La escasa claridad de la base de los criterios de aceptabilidad de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos limita en gran medida el empleo de estos. Ciertamente, no puede ignorarse las implicaciones que sufrirían las personas cuyo tratamiento no sea exitoso o que sufran de reacciones adversas a los medicamentos y por lo cual las entidades regulatorias han modificado el enfoque al evaluar la bioequivalencia de cada nuevo medicamento que surge. Dentro de estas podemos citar aquellas que conducen a reingresos hospitalarios, lo que conlleva un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, deterioro de la calidad de vida y aumento de los costos hospitalarios para las personas y el sistema de salud. No obstante, una sustitución genérica realizada de manera adecuada puede traducirse en una serie de beneficios para las personas y la sociedad en general, como se ha podido comprobar con el

uso de medicamentos inmunosupresores posteriores a un trasplante renal(45) .Esto significa que el ahorro puede emplearse para aumentar el acceso de los pacientes a las terapias, aumentar el número de profesionales de la salud y por tanto la competencia entre medicamentos de referencia lleva a estimular la innovación en la formulación de las moléculas.(46,47) Generalmente la entrada de un nuevo genérico conlleva a una disminución gradual del medicamento de referencia o es al menos lo esperado en hasta cuatro veces el costo del segundo, por tanto, este ahorro puede direccionarse a la adquisición de una mayor cantidad de medicamentos con lo cual más personas podrían recibir el tratamiento que requieren, a adquirir productos altamente costosos para alguna patología en especial para otros pacientes o bien a alguna necesidad inmediata que se tenga en los servicios de salud, como personal o más insumos para la salud. Y es por tal motivo que los gobiernos y sistemas de salud han implementado una variedad de incentivos y políticas que promuevan el acceso a estos medicamentos. Sin embargo, no toda la población y profesional del área de la salud ha aceptado fácilmente la introducción de estos o sólo en algunas áreas lo que trae consigo una percepción desfavorable a estas. Dicha sustitución sólo puede realizarse de manera adecuada y segura si la inicia y promueve tanto reguladores y prescriptores informados y preparados en el tema pues esto se proyecta en la población que la recibe. (45,48)

Planteamiento del problema

Está documentado que el uso de medicamentos genéricos es una estrategia eficaz en el control del aumento de los costos de los medicamentos recetados tanto en el sector público como en el privado.(17) Los medicamentos bioequivalentes, que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico han recibido especial interés debido a las graves implicaciones que tienen en cuanto a seguridad y eficacia al no ser intercambiables. (18,19)Esta situación ha generado cambios en los límites de aceptación de 80-120% a 90-111 % para algunos medicamentos por parte de las agencias regulatorias de diversos países, incluyendo nuestro país, entre las que destacan estrategias de análisis de datos o diseños poco prácticos que implican una exposición innecesaria de voluntarios en los estudios generando mayores costos. Sin embargo, en México las entidades regulatorias no han considerado la relevancia y necesidad de la comprensión y difusión de los cambios en los criterios de bioequivalencia con el fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de estrecho margen terapéutico.

Justificación

Se requiere de información que permita entender el efecto de cambios en los parámetros farmacodinámicos en los criterios de bioequivalencia que permitan a los clínicos y reguladores entender en qué casos el criterio de bioequivalencia deben ser más estricto.

Objetivo general

Demostrar la importancia del enfoque farmacodinámico para establecer los límites de bioequivalencia de medicamentos de estrecho margen terapéutico mediante herramientas de simulación.

Objetivos particulares

- Obtener simulaciones de perfiles farmacocinéticos, concentración plasmática contra tiempo, considerando el comportamiento de modelo abierto de un comportamiento.
- Obtener simulaciones farmacodinámicas de fármacos con amplio y estrecho margen terapéutico.
- Demostrar la relación entre los perfiles farmacocinéticos y la respuesta farmacodinámica, es decir, el curso temporal del efecto farmacológico durante el intervalo de dosificación.
- Evidenciar que el margen de bioequivalencia de 80-120% en concentraciones plasmática no corresponde a equivalencia farmacodinámica para fármacos de ventana terapéutica estrecha y/o relación concentración/respuesta de alta pendiente.

Metodología

1. En Microsoft Excel 365 se realizaron las simulaciones de la farmacocinética para dos fármacos, uno de amplio y otro de estrecho margen terapéutico, tanto de la vía oral como de la vía intravenosa, con base en los valores de parámetros farmacocinéticos reportados por los medicamentos de referencia, Tylenol y Prograf.(20–22)
2. A partir de estos datos farmacocinéticos se estableció las curvas de concentración-efecto, siguiendo los modelos Emáx y Sigmoideo, respectivamente, en el cual se tiene un coeficiente de Hill 1 y 3, respectivamente.
3. El curso temporal del efecto se realizó a partir de la integración de las variables % efecto y tiempo de cada una de las concentraciones plasmáticas para cada fármaco, donde el coeficiente de Hill tuvo un valor de 1 y diferente a 1.

4. Simulación de un estudio de bioequivalencia cruzado de dos vías.

- A. De acuerdo con los perfiles farmacocinéticos (ABC y Cmax) obtenidos de la simulación farmacocinética para un medicamento de referencia con un fármaco de estrecho margen, se simuló un estudio comparativo 2x2 (dos períodos, en dos secuencias cruzadas, no replicado) para 50 sujetos voluntarios sanos, con asignación al azar en los grupos y en los períodos de tratamiento.
- B. Los perfiles de los sujetos del grupo que en un primer periodo se les asignó el medicamento de referencia se simularon considerando una variación no mayor al 20 % respecto a la ABC media. Para el caso del grupo que representó al medicamento de prueba, las variaciones de ABC se hicieron con base en el intervalo indicado para el área bajo la curva del medicamento de referencia, el cual correspondió a un 40 % del valor medio.

C. Se calculó las relaciones logarítmicas de ambos indicadores:

$$(\log ABC_r / \log ABC_p)$$

$$(\log C_{\max_r} / \log C_{\max_p})$$

D. Para ambos parámetros, con un intervalo de confianza de 90 %, se evaluó que las medias geométricas de ambos cocientes se encontraran dentro del criterio del 80-125 % como lo indica FDA y 90-111.11 % como lo indica la normatividad mexicana y EMA.

5. Relación Farmacocinética-farmacodinámica

- A. Con los datos de concentración plasmática de las simulaciones farmacocinéticas y de acuerdo con los valores de E_{\max} , CE_{50} y coeficiente de Hill obtenidos de estudios(23), se obtuvieron las curvas de concentración-efecto para cada uno de los sujetos.
- B. Para estos datos se calculó el ABC del efecto y se estableció una relación entre las áreas de los perfiles farmacodinámicos del medicamento de referencia y el de prueba.

6. Contraste normativo

- A. La evaluación de los parámetros farmacocinéticos del estudio de bioequivalencia se realizó considerando el margen de 80-125 % y el de 90-111.11%, al 90 % del IC.
- B. Se analizó la relación de efecto alcanzado con ambos medicamentos para el fármaco de amplio y de estrecho margen considerando los dos márgenes (80-125 % y el de 90-111.11%, al 90 % del IC).

Resultados

Perfiles farmacocinéticos de fármacos con amplio y estrecho margen terapéutico.

La figura 4 y 5 presentan los perfiles obtenidos para un fármaco de amplio margen terapéutico, posterior a una administración vía oral e intravenosa respectivamente.

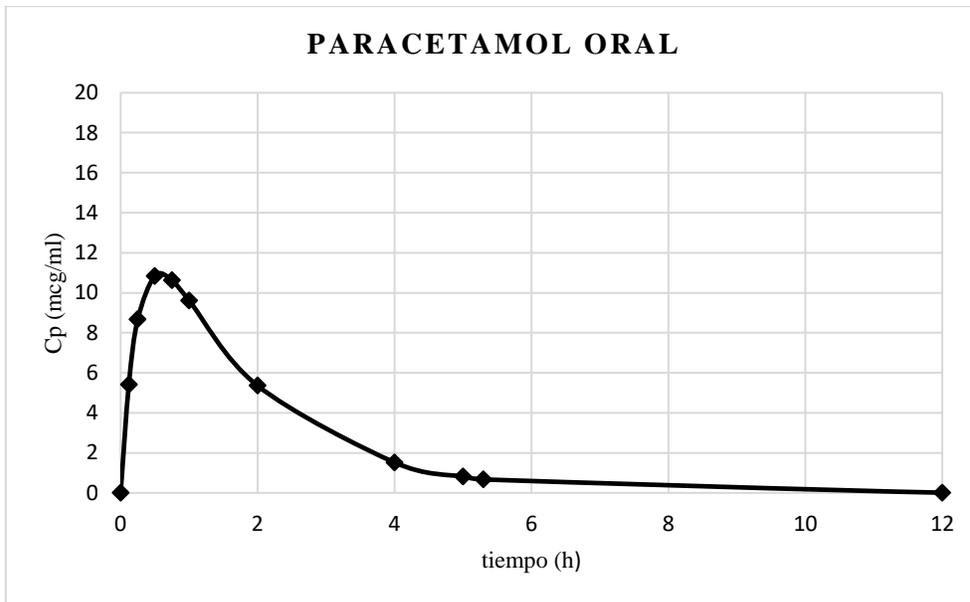


Figura 4. Simulación farmacocinética de un fármaco de amplio margen terapéutico, administración por vía oral.

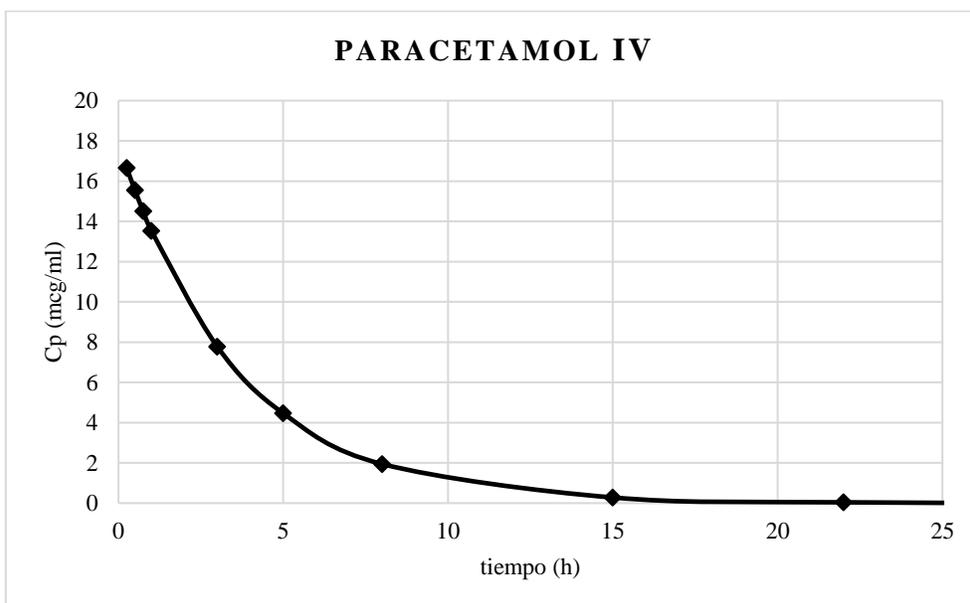


Figura 5. Simulación farmacocinética de un fármaco de amplio margen terapéutico, administración por vía intravenosa.

Asimismo, se presentan los perfiles plasmáticos obtenidos para un fármaco de estrecho margen terapéutico (tacrolimus) tanto para una vía de administración oral como intravenosa.

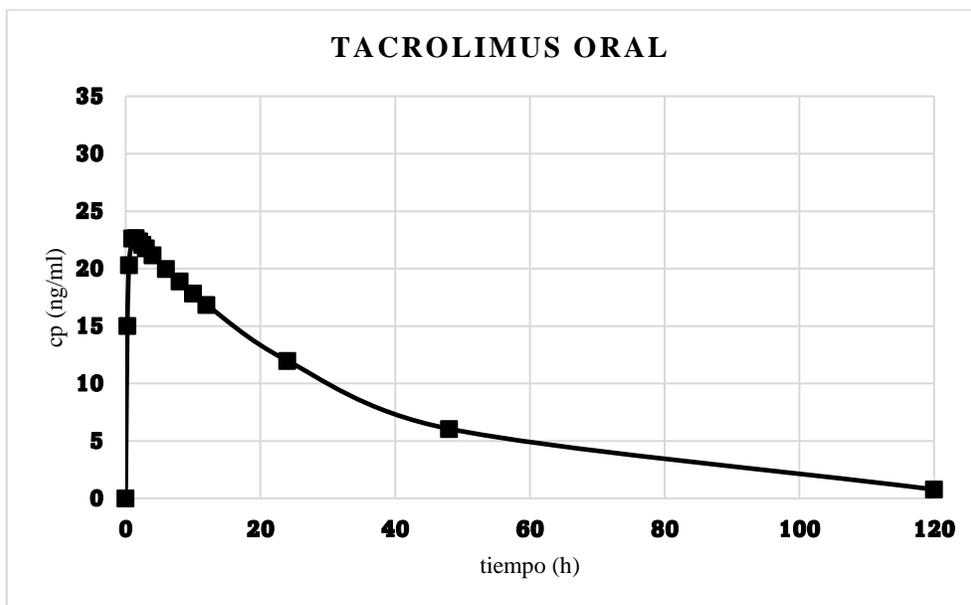


Figura 6. Simulación farmacocinética de un fármaco de estrecho margen terapéutico, administración por vía oral.

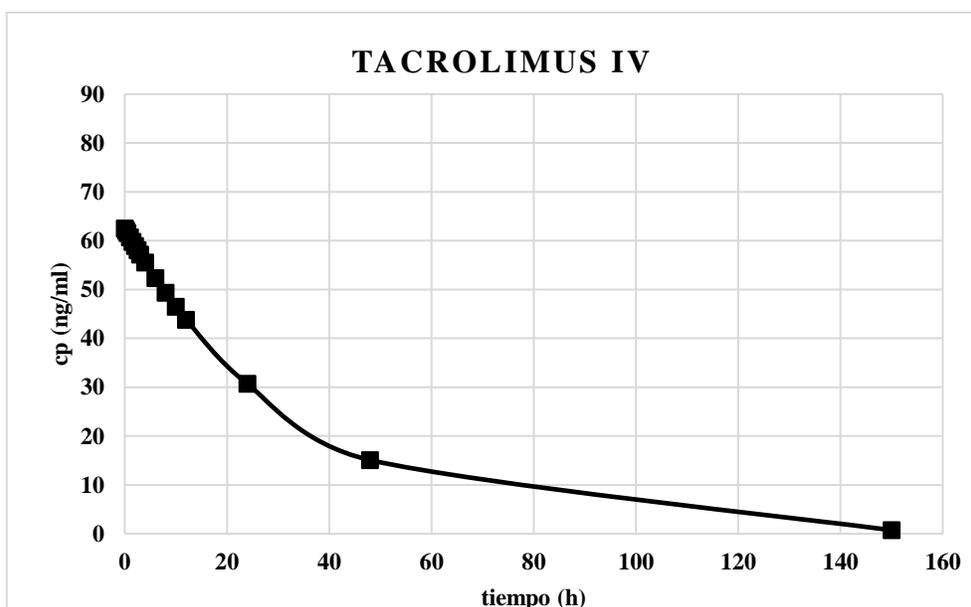


Figura 7. Simulación farmacocinética de un fármaco de estrecho margen terapéutico, administración por vía intravenosa.

Perfiles farmacodinámicos de fármacos con amplio y estrecho margen terapéutico.

Las siguientes figuras (8 y 9) representa los cursos temporales del por ciento del efecto en función a la concentración obtenidos por simulación para un fármaco con valor de Hill de uno (fármaco con amplio margen terapéutico) y un valor de 3 (fármaco con estrecho margen terapéutico).

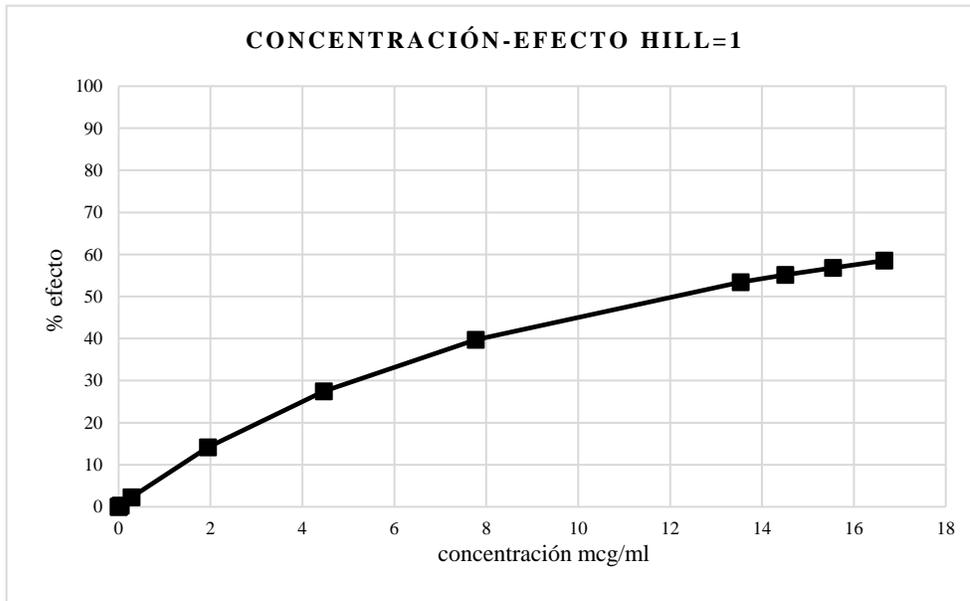


Figura 8. Curva concentración-respuesta del efecto analgésico de paracetamol, un fármaco con Hill de 1.

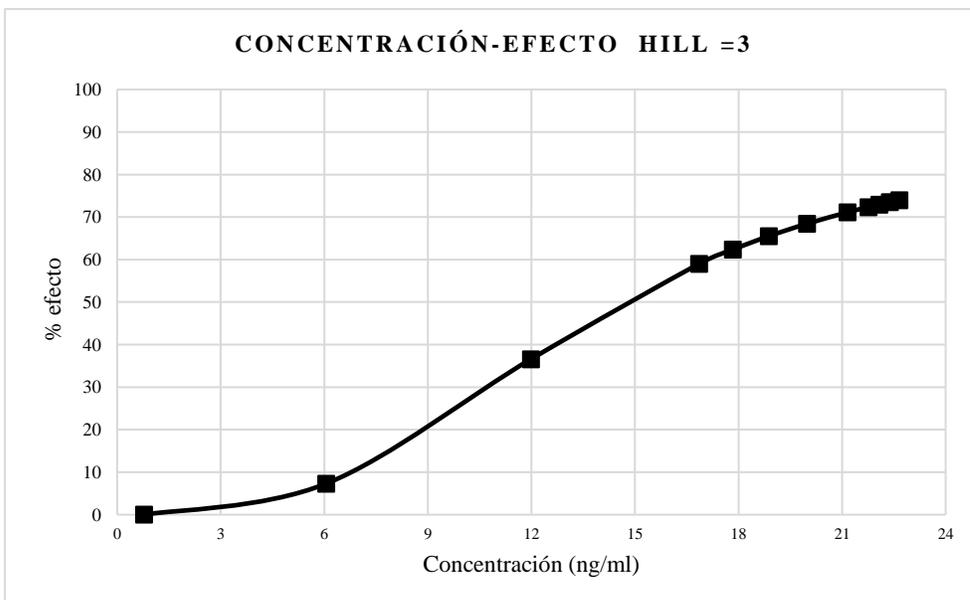


Figura 9. Curva concentración-respuesta de la inhibición de calcineurina por Tacrolimus, un fármaco con Hill de 3.

Curso temporal del efecto de fármacos de amplio y estrecho margen terapéutico

La integración del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico obtenidos de las simulaciones permitió la obtención de los perfiles siguientes en los cuáles se puede observar el curso temporal del efecto para los fármacos de amplio y estrecho margen terapéutico.

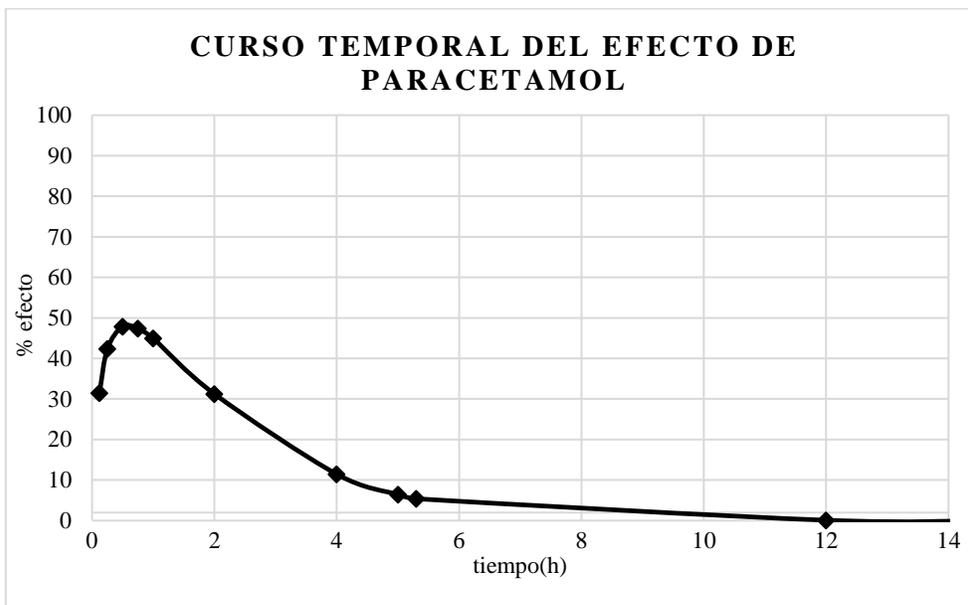


Figura 10. Curso temporal del efecto para un fármaco con coeficiente de Hill de 1.

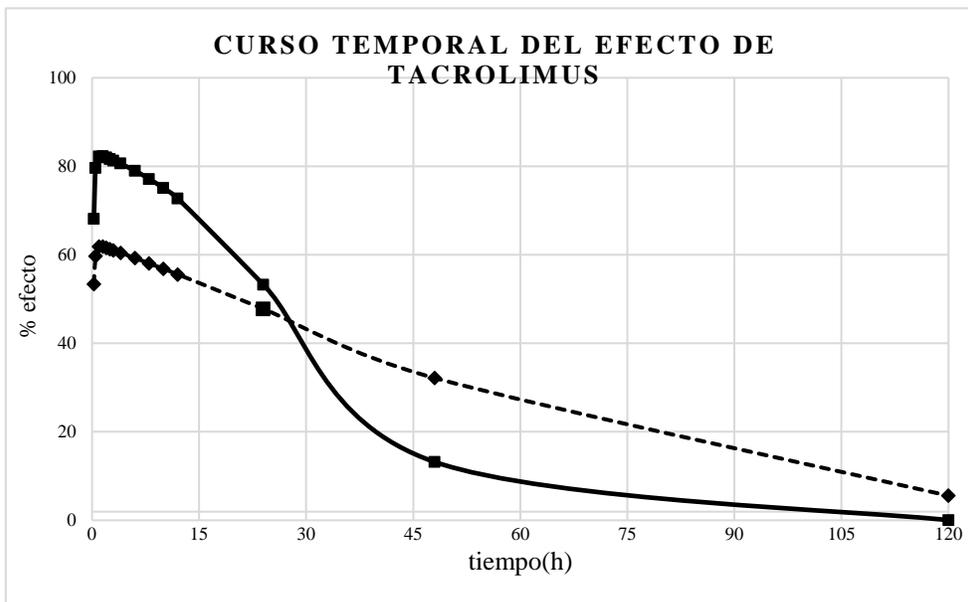


Figura 11. Comparación del curso temporal del efecto para un fármaco de alta pendiente con coeficiente de Hill 3 (línea continua) y un fármaco con Hill 1. (línea punteada).

Una vez definidas las condiciones de simulación del comportamiento farmacocinético del fármaco con amplio margen terapéutico estrecho, se obtuvieron los perfiles farmacocinéticos promedio de 50 sujetos para el medicamento de prueba y el medicamento de referencia. La figura 12 presenta el promedio de los 50 perfiles farmacocinéticos simulados correspondientes para cada medicamento.

Perfiles farmacocinéticos de los medicamentos de la prueba de bioequivalencia.

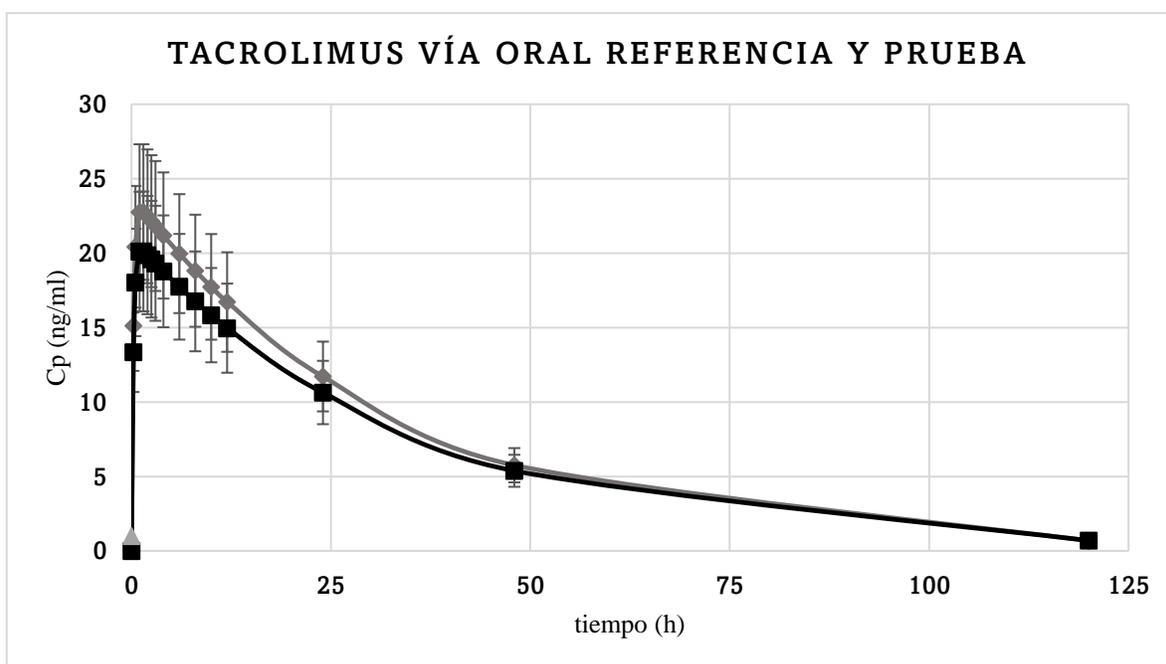


Figura 12. Promedio +/-DE de los perfiles simulados de la concentración plasmática vs. tiempo de tacrolimus, medicamento de referencia y prueba, 5 mg por vía oral.

La evaluación del cumplimiento de bioequivalencia conforme el criterio de aceptación normativo: 80-125 % para los parámetros de ABC y Cmax se cumple para un fármaco con estrecho margen terapéutico conforme a los datos obtenidos en las simulaciones realizadas (Tabla 2), de forma similar si se considera el criterio normativo de 90-111.11 % tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 2. Resultados de la prueba de bioequivalencia para medicamentos con fármaco de estrecho margen terapéutico de acuerdo con el intervalo 80-125 %.

Parámetro farmacocinético	Prueba	Referencia	Desviación estándar	IC 90 %
	Media geométrica			
Ln (ABC _{0-INF})	805.97	871.86	0.044	100.62- 116.29
Ln C _{máx}	21.32	23.5	0.042	102.71 – 118.22

Tabla 3. Resultados de la prueba de bioequivalencia para medicamentos con fármaco de estrecho margen terapéutico de acuerdo con el intervalo 90-111.1 %

Parámetro farmacocinético	Prueba	Referencia	Desviación estándar	IC 90 %
	Media geométrica			
Ln (ABC _{0-INF})	826.22	861.40	0.034	98.40- 110.46
Ln C _{máx}	22.22	23.17	0.035	98.09-110.51

Las siguientes figuras exponen como aun cuando todos los cocientes logarítmicos del ABC obtenidos de los perfiles farmacocinéticos entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia pueden cumplir el criterio normativo de bioequivalencia (5) al estar todos ellos dentro del intervalo normativo del del 80 a 125 % (Figuras 13 y 15), si se aplicará el mismo criterio con los cocientes del ABC del efecto entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia obtenidos de los perfiles farmacodinámicos, se evidenciaría que algunos de los sujetos no están dentro del intervalo (Figuras 14 y 16).

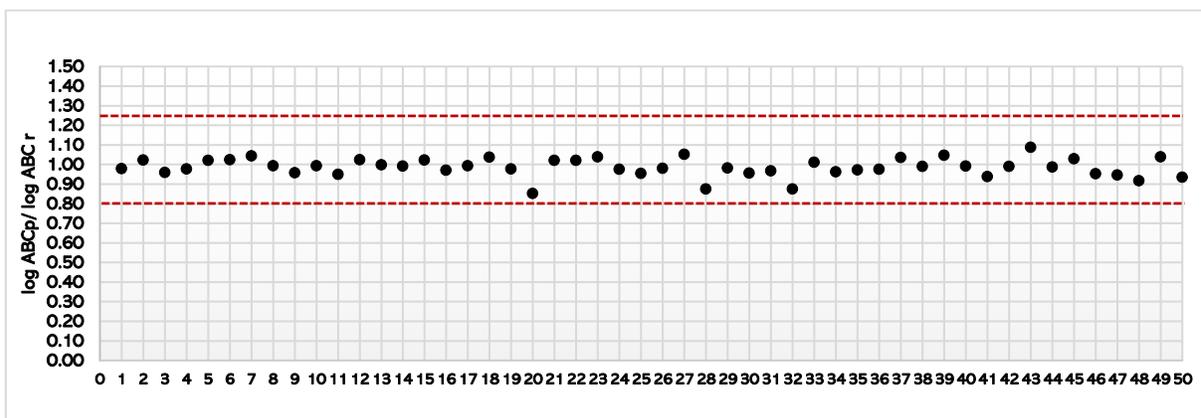


Figura 13. Relación del ABC de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen un fármaco con Hill 1, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.

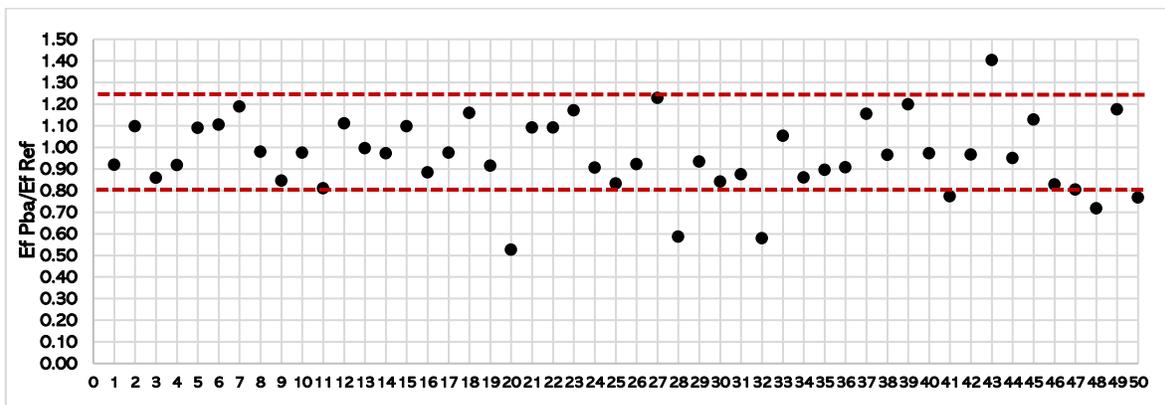


Figura 14. Relación del efecto de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen un fármaco con Hill 1, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.

Lo anterior se hace más notorio cuando la comparación se realiza para el medicamento de estrecho margen terapéutico y con un valor de la sigmoidicidad de la correlación efecto-concentración igual a 3 (Hill=3) como se observa en la figura 16. De manera similar se observa cuando el medicamento tiene un Hill igual a 3 y se establece dentro del criterio de de 90 a 111.11 % cómo puede observarse en las figuras 17 y 18.

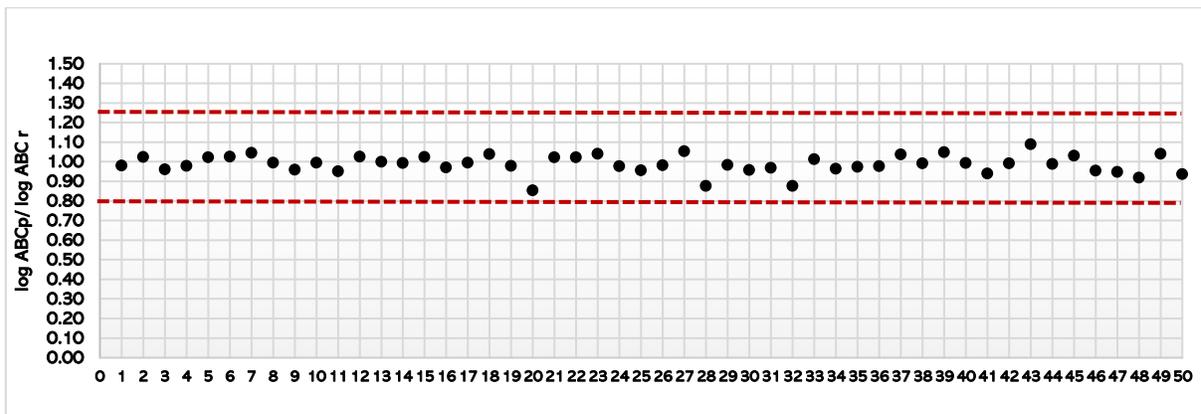


Figura 15. Relación de ABC de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen tacrolimus, un fármaco con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.

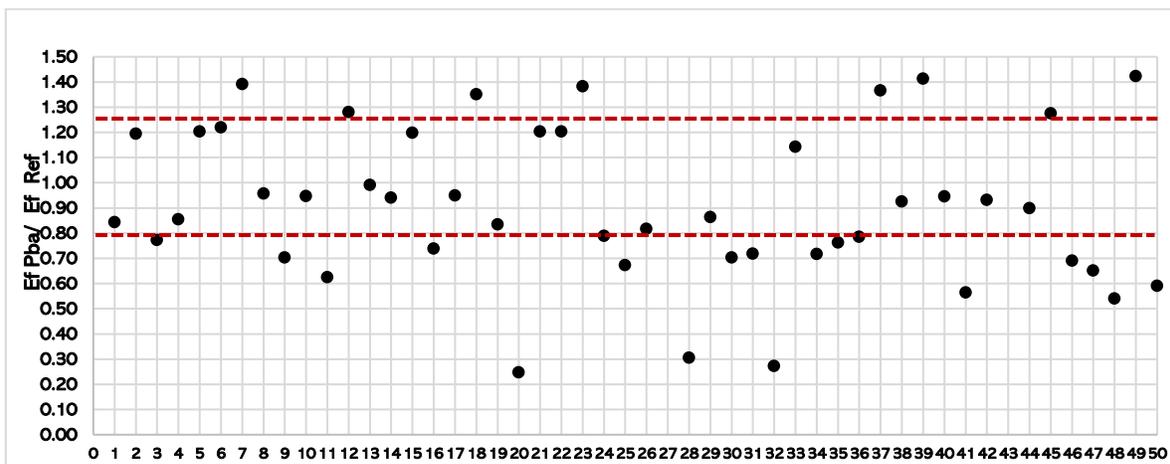


Figura 16. Relación del efecto de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen un fármaco, tacrolimus con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 80-125 %.

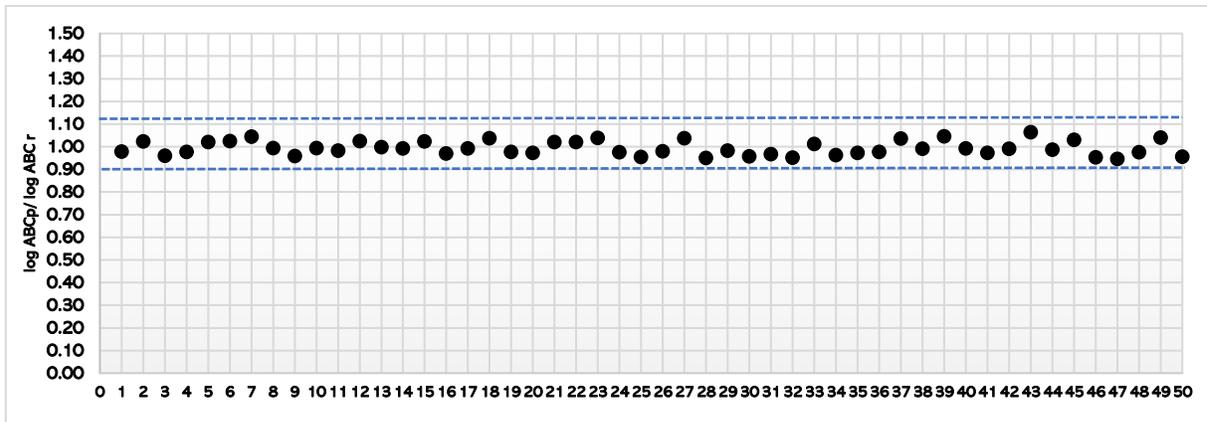


Figura 17. Relación de ABC de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen tacrolimus, fármaco con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 90-111.11%

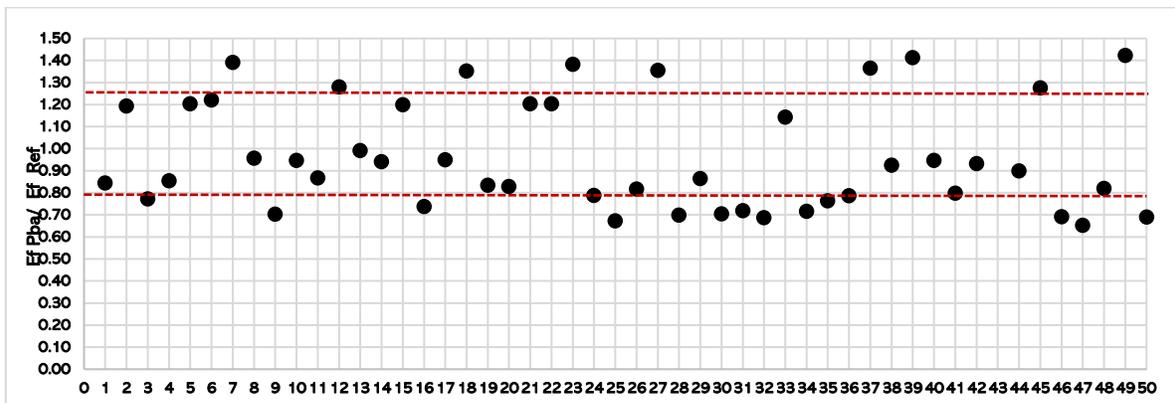


Figura 18. Relación del efecto de dos medicamentos, uno de prueba y otro de referencia que contienen tacrolimus, fármaco con Hill 3, de acuerdo con el intervalo 90-111.11%

Análisis de resultados

El dictamen de bioequivalencia se basa en parámetros farmacocinéticos pues la farmacocinética proporciona un marco racional que permite relacionar la dosis con las concentraciones sistémicas y entonces con el efecto. Así se tiene el gran supuesto que a mayor exposición, mayor efecto farmacológico y es cierto en un intervalo dado, puesto que la relación de la dosis administrada de los fármacos y el efecto que ejercen no es lineal ya que depende en gran medida de la concentración que se alcance en el sitio de acción o biofase, el cual está sujeto a muchos factores. Mantener presente la relación entre las dosis-concentración y el efecto es imprescindible para comprender que sucede en el caso de fármacos de estrecho margen terapéutico y/o alta pendiente.

Con base en el Acuerdo que determina el tipo de prueba a realizar para el dictamen de bioequivalencia, emitido por el DOF de nuestro país, no a todas las formas farmacéuticas y moléculas se les realiza la prueba de bioequivalencia (1) y esto es debido a que, como puede observarse en la figura 5 y 7, en teoría la totalidad de la dosis administrada alcanza el torrente sanguíneo. En cambio, para una forma farmacéutica como la representada en las figuras 4 y 6, un comprimido oral u otra vía de administración diferente a la intravenosa, los perfiles de exposición exhiben una fase de absorción y posteriormente la de eliminación, lo que significa que antes de alcanzar la biofase o siquiera la circulación, el fármaco contenido en ese medicamento debe ser liberado de la forma farmacéutica, disuelto, absorbido, sufrir el efecto de primero paso en hígado y entonces alcanzará la circulación general que es donde suelen medirse las concentraciones de la molécula. Son múltiples los factores que podrían afectar la cantidad del fármaco que llegará y esté disponible en la biofase para ejercer su efecto tras una administración diferente a la intravenosa. En la gran mayoría de los fármacos esto suele estar ligado a características fisicoquímicas como el grado de ionización, solubilidad y permeabilidad y más importante aún el grado de metabolismo o biotransformación que sufran en el hígado el cual se encuentra determinada por la genética, la etnia, la edad, género, enfermedades concomitantes, entre otros, pero dado que la población en la cual se realiza un estudio de bioequivalencia es homogénea y representativa, entonces dichos factores no se consideran relevantes para la evaluación y se establece que factores atribuidos a la formulación, tales como los excipientes o el proceso de fabricación.(25) pueden impactar en

las diferencias en la concentración máxima alcanzada o el ABC (38) que se evalúan en un estudio de bioequivalencia. No obstante, los excipientes empleados en la formulación de los medicamentos no tienen actividad biológica, se ha documentado que estos pueden contribuir a diferencias en la biodisponibilidad observadas para algunos fármacos, al modificar la disolución del medicamento o alguno de los procesos farmacocinéticos a los que es sometido la sustancia activa, por ejemplo, para digoxina se ha informado de diferencias en la velocidad de disolución ya sea por una mayor cantidad de desintegrante, una débil compresión o menor cantidad de aglutinante conlleva a una mayor biodisponibilidad del fármaco, pues a pesar de su baja solubilidad su absorción es alta. (24,25) Por otro lado, se reporta que ciertos agentes emulsionantes empleados en formulaciones de carbamezipina, o codisolventes pueden inhibir ciertas isoformas del sistema CYP450 lo que se traduce en una diferencia en el grado de metabolismo de las moléculas.(26,27)

Aunque ciertamente existe una proporcionalidad entre la exposición sistémica y la intensidad o de los efectos y cuyo curso temporal en el organismo puede seguirse a través de la medición de las concentraciones plasmáticas, esto sucede sólo en cierto rango de dosis y concentraciones. Como se recordará, todos los fármacos además del efecto deseado tienen una multiplicidad de respuestas en el organismo y entre más aumente la dosis los efectos indeseables se manifiestan más claramente. Así que mientras más pequeño sea el intervalo entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica la probabilidad de que estos efectos se presenten es cada vez mayor, como resulta con los fármacos de estrecho margen terapéutico, en cuyos casos se tiene que la causa de estas diferencias entre la relación farmacodinámica de los fármacos de amplio y estrecho margen terapéutico depende en gran medida de factores como el tipo de receptor, el número de sitios, la afinidad y varios más. Sin embargo, a pesar de la importancia que tiene conocer las causas que originan dicha variabilidad en la respuesta, en la vida cotidiana y la práctica clínica, resulta necesario considerar la magnitud del cambio cuando se aumentan o disminuyen las dosis puesto que esto permitirá a los profesionales saber cómo proceder en ciertos casos.

En farmacodinamia el coeficiente de Hill representa un parámetro puramente empírico que determina la sigmoidicidad de la correlación efecto-concentración. Cuanto mayor sea el Hill, mayor es la correlación efecto-concentración resultando en una representación gráfica que

tiende asemejar una forma de S condición que permite realizar un análisis cuantitativo de la descripción de la respuesta individual de un fármaco.(28) La simulación de curso temporal del por ciento del efecto en función a la concentración para un fármaco con amplio margen terapéutico con un valor de Hill igual a 1 representado en la figura 8, permite mostrar una tendencia lineal del efecto en un amplio rango de concentración, pues el efecto para este fármaco aumenta de manera proporcional a las concentraciones plasmáticas. Caso contrario a la figura 9 en el cual tenemos un fármaco de estrecho margen terapéutico en el que es notorio que a bajas concentraciones el efecto aumenta poco, pero a determinada concentración este aumenta considerablemente para luego hacerlo de forma gradual nuevamente. La diferencia en la relación entre la variable efecto y concentración es bastante clara, aunque no es posible discernir de forma gráfica las causas de ellos es factible predecir cómo se comportará el fármaco en el organismo, dicho de otra manera, si los efectos que ejerza serán suficiente o no de acuerdo con las dosis y por ende las concentraciones que se alcancen. Lo anterior es posible gracias a la caracterización y categorización de los fármacos como de alta o baja pendiente. En la figura 8, la tendencia es de un fármaco de amplio margen terapéutico que tiene un bajo coeficiente de Hill, en este caso de 1, mientras que el de la figura 9 presenta un Hill de 3, en el cual podría los efectos podrían ser insuficientes o llegar a los tóxicos de manera accidental más fácilmente.

Un punto bastante relevante, que debe resaltarse es que además de la diferencia de la magnitud del efecto entre fármacos de baja y alta pendiente se encuentra la cuestión de la temporalidad de los efectos, como es posible observarlo en la simulación obtenida del curso temporal del efecto presentado en la figura 11 en la cual se muestra que para un fármaco con coeficiente de Hill 3 la duración del efecto difiere bastante respecto a un fármaco con Hill 1 (línea punteada) esto significa que de llegar a niveles tóxicos los efectos adversos que la persona podría sufrir se evidenciarían más rápido lo que conduciría a un mayor daño, tal es el caso de fenitoína en el que a altas concentraciones la eliminación depende de la dosis y el tiempo de vida media de esta en el organismo aumenta lo que conduce a que las personas presenten efectos adversos de tipo neurológico que afectan su vida cotidiana y pueden llegar a ser severos. Por el contrario, de apenas alcanzar las concentraciones necesarias estas decaerían más rápidamente, lo que sumado a otras condiciones podría resultar más que perjudicial para la calidad de vida de la persona, por ejemplo, al tratarse de un

inmunosupresor como tacrolimus cuya falla terapéutica debido a concentraciones insuficiente significa la posibilidad del rechazo del órgano trasplantado.

De lo anterior expuesto es claro que la comprensión de la farmacodinamia permite un mejor establecimiento de la relación que existe entre la dosis-concentración y el efecto. La definición de los límites para dictaminar la bioequivalencia entre medicamentos se realiza con base en la consideración de ambas ramas, dado que una permite comprender que sucede al organismo a altas dosis o bajas dosis mientras que la otra cuáles son esos límites y cómo se puede ver afectada el principio activo permitiendo entonces realizar los ajustes necesarios con el fin de maximizar la eficacia clínica y disminuir los efectos adversos.

En cuántos a los fármacos de estrecho margen terapéutico y/o alta pendiente se habla siempre de la falta de proporcionalidad entre las concentraciones y la respuesta y es por tal motivo que para estos se han tomado medidas como la disminución del margen en el criterio normativo para establecer bioequivalencia. Hasta el momento se ha corroborado la diferencia en la relación de la respuesta-concentración y la temporalidad, por consiguiente, ahora es necesario resaltar el papel que tiene la farmacodinamia en la delimitación de dichos límites.

En las tablas 2 y 3 se demuestra que los medicamentos que contienen, un fármaco de estrecho margen terapéutico y alta pendiente, así como uno de amplio margen y alta pendiente son bioequivalentes de acuerdo con los límites establecidos, 80-125 % y 90-111.11 % respectivamente. Para el caso del de baja pendiente o Hill de 1, como se visualiza en la figura 13, la relación logarítmica de sus ABC se encuentra dentro del rango 80-125 % representada por la línea punteada roja. Por su parte en cuanto a la relación de las ABC del efecto alcanzado por estos mismos según se ve en la figura 14, la gran mayoría se sitúa dentro de estos mismos límites, aunque ciertamente hay algunos puntos fuera al tratarse de medicamentos con un fármaco cuyo índice es amplio las implicaciones en cuanto seguridad no son graves comparadas con un fármaco de alta pendiente como se demuestra en la figura 16 en el que se tiene a un fármaco con Hill de 3.

Según los resultados expresados en la tabla 3 y a la relación de ABC de las concentraciones sanguíneas señaladas en la figura 15, estos medicamentos son bioequivalentes. Pero si se examina la relación de las ABC del efecto como se muestra en la figura 16 se observa que en varios de los sujetos estos quedarían por arriba o debajo de los mismos límites (80-125 %),

por lo tanto, estaríamos hablando de sujetos que estarían en niveles subterapéuticos o niveles tóxicos que recibieron medicamentos bioequivalentes según parámetros farmacocinéticos pero que no corresponden a equivalencia farmacodinámica.

Ahora bien, de acuerdo con la tabla 3 y figura 17, se exponen los resultados para el dictamen de bioequivalencia de un fármaco de alta pendiente, cuya relación de ABC del efecto a pesar de encontrarse aún fuera del límite 80-125% , al contrastar los puntos de la figura 16 y 18 es claro que cuándo el margen para los parámetros farmacocinéticos se reduce entonces la mayoría de puntos de la relación farmacodinámica quedan dentro del margen 80-125%, en el límite, por debajo o arriba de estos pero en menor magnitud comparado con la figura 17, lo que entonces demuestra que esta reducción del límite de bioequivalencia es una medida acertada en la búsqueda de una mayor eficacia y seguridad.

Actualmente la normatividad mexicana dentro del rubro de medicamentos genéricos sólo considera 6 fármacos pertenecientes al grupo de antiepilépticos, antiarrítmicos, anticoagulante y broncodilatadores, siendo que varios más se ajustan a las características que definen a un fármaco de estrecho margen terapéutico, pero que dada su variabilidad los cataloga como de Dosis crítica y por ello el intervalo de aceptación es más amplio. Sin embargo, ya que se ha visto lo que comprende que un fármaco sea de alta pendiente y dado que no hay estudios suficientes que respalden si la variabilidad mostrada se debe a factores genéticos o étnicos y no a la adherencia terapéutica u otra cuestión de esta índole es necesario que se reconsidere qué medicamentos requieren una mayor atención cuando se someten a estos estudios. A este respecto cabe señalar que a pesar de que Health Care hace la misma categorización de fármacos si considera las implicaciones de seguridad de estos mismos y por ello esta agencia ha definido que el margen de aceptación de ABC para fármacos de dosis crítica es de 90-112 %. Así que ya sea que los fármacos normativamente se les considere o no de estrecho margen terapéutico es importante que reguladores, clínicos y todo profesional involucrado en la evaluación y/o uso de medicamentos genéricos evalúen en qué caso se debe prestar atención y ser más estrictos de ser necesario.

Conclusiones

- Se obtuvieron simulaciones de perfiles farmacocinéticos de acuerdo con el modelo abierto de un comportamiento.
- Se simuló la farmacodinamia de fármacos con amplio y estrecho margen terapéutico.
- Se estableció y describió la relación entre los perfiles farmacocinéticos y la respuesta farmacodinámica de acuerdo con las dosis descritas para sujetos sanos.
- Finalmente se evidenció la relevancia que tiene el ajuste al margen de bioequivalencia 80-120% pues las concentraciones plasmáticas no corresponden a equivalencia farmacodinámica para fármacos de ventana terapéutica estrecha y/o relación concentración/respuesta de alta pendiente.
- Es necesario prestar la debida atención a aquellos fármacos cuya relación de concentración y efecto sea de alta pendiente, aunque normativamente no se considere el ajuste al intervalo de aceptación, puesto que puede llegarse a niveles tóxicos o subterapéuticos.

Referencias

1. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013
2. Consejo de Salubridad General [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebasintercambiabilidad/acuerdos/vigentes/ACUERDO_que_determina_el_tipo.pdf
3. ML C, VP S, DJ C, L S, D B, M B, et al. Harmonization of regulatory approaches for evaluating therapeutic equivalence and interchangeability of multisource drug products: workshop summary report. AAPS J [Internet]. el 16 de agosto de 2011 [citado el 3 de noviembre de 2021];13(4):556–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/21845486/?tool=EBI>
4. R C, M R, LJ L, H B, A R-H, JB D. Past, Present, and Future of Bioequivalence: Improving Assessment and Extrapolation of Therapeutic Equivalence for Oral Drug Products. J Pharm Sci [Internet]. el 1 de octubre de 2018 [citado el 3 de noviembre de 2021];107(10):2519–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935299/>
5. Derendorf H, Schmidt S, Preceded by (work): Rowland M. Rowland and Tozer's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications. :939.
6. GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO Y DOSIS CRÍTICA. 2016;
7. C H, X C, Z Z, D G, S G, L Z, et al. A Two-Sequence, Four-Period, Crossover, Replicate Study to Demonstrate Bioequivalence of Warfarin Sodium Tablet in Healthy Chinese Subjects Under Fasting and Fed Conditions. Clin Pharmacol drug Dev [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 3 de noviembre de 2021];9(4):527–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052925/>
8. W J, F M, DJ S, X Z, N Z, D C, et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. AAPS J [Internet]. el 24 de julio de 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];17(4):891–901. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840883/>
9. LX Y, W J, X Z, R L, F M, DJ S, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. Clin Pharmacol Ther [Internet]. el 1 de marzo de 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];97(3):286–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669762/>

10. Business Intelligent Unit. Pharmaceutical industry in Mexico - Statistics & Facts [Internet]. 2017 [citado el 19 de junio de 2021]. Disponible en: <http://ethic.com.mx/docs/Infografias/sectores/Pharmaceutical-Industry-Mexico.pdf>
11. Ríos A.M. Pharmaceutical industry in Mexico - Statistics & Facts | Statista [Internet]. 2021 [citado el 22 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.statista.com/topics/6074/pharmaceutical-industry-in-mexico/>
12. Informe de investigación sobre ciencia reguladora del año fiscal 2015: Medicamentos de índice terapéutico estrecho | FDA [Internet]. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2015-regulatory-science-research-report-narrow-therapeutic-index-drugs>
13. Al. M-L et. Harmonization of Regulatory Approaches for Evaluating Therapeutic Equivalence and Interchangeability of Multisource Drug Products: Workshop summary report - ScienceDirect [Internet]. [citado el 2 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.pbidi.unam.mx:2443/science/article/pii/S0928098711003149>
14. ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos [Internet]. [citado el 11 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/acuerdos/vigentes/ACUERDO_que_determina_el_tipo.pdf
15. Farmacocinética clínica | Farmacología general. Una guía de estudio | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1489§ionid=96950857>
16. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic & clinical pharmacology 12th edition [Internet]. Basic and clinical Pharmacology. 2012 [citado el 11 de mayo de 2020]. 1001–1012 p. Disponible en: <http://file.zums.ac.ir/ebook/188-Basic and Clinical Pharmacology 12th Edition=Bertram Katzung Susan Masters Anthony Trevor=007.pdf>
17. L., Brunton, Chabner B KB. et. al. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. 12 edición. Brunton L., editor. Mc Graw Hill Educación; [citado el 11 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2457>
18. Aulton - Farmacia La Ciencia Del Diseño de Formas Farmacéuticas | PDF [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/310291603/Aulton-Farmacia-La-Ciencia-Del-Diseno-de-Formas-Farmaceuticas>
19. J. F. Farmacología Humana. 6 edición. Elsevier Masson SAS; 2013.
20. Rowland M. TN. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Concepts and applications. 4th ed. D.B T, editor. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins;

21. Miranda C, Roco Á, Garay J, Squicciarini V, Tamayo E, Agúndez J, et al. Determinación del polimorfismo de CYP2C9*2 y su relación con la farmacocinética de acenocumarol en voluntarios sanos. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. diciembre de 2011 [citado el 21 de septiembre de 2021];30(3):218–24. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602011000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
22. Gonzalez FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. el 6 de enero de 2005;569(1–2):101–10.
23. Millán O, Brunet M, Campistol JM, Faura A, Rojo I, Vidal E, et al. Pharmacodynamic approach to immunosuppressive therapies using calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Clin Chem* [Internet]. noviembre de 2003 [citado el 10 de septiembre de 2021];49(11):1891–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578321/>
24. L E, L T. Determination of bioequivalence for drugs with narrow therapeutic index: reduction of the regulatory burden. *J Pharm Pharm Sci* [Internet]. el 22 de noviembre de 2013 [citado el 3 de noviembre de 2021];16(5):676–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393551/>
25. Lowe ES, Lertora JLL. Dose–Effect and Concentration–Effect Analysis. *Princ Clin Pharmacol*. 2012;343–56.
26. Holford N. Dose Response: Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Approach. *Dose Find Drug Dev* [Internet]. el 28 de diciembre de 2006 [citado el 3 de noviembre de 2021];73–88. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/0-387-33706-7_6
27. Vandivort TC, Eaton DL. Principles of Toxicology. *Ref Modul Biomed Sci*. el 1 de enero de 2014;
28. Keller F, Hann A. Clinical pharmacodynamics: Principles of drug response and alterations in kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. el 7 de septiembre de 2018 [citado el 10 de octubre de 2021];13(9):1413–20. Disponible en: </pmc/articles/PMC6140566/>
29. McCallum L, Lip S, Padmanabhan S. Pharmacodynamic Pharmacogenomics. *Handb Pharmacogenomics Stratif Med*. el 1 de enero de 2014;365–83.
30. Holford NHG, Atkinson AJ. Time Course of Drug Response. *Princ Clin Pharmacol*. el 1 de enero de 2012;357–67.
31. Goutelle S, Maurin M, Rougier F, Barbaut X, Bourguignon L, Ducher M, et al. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2008 [citado el 3 de noviembre de 2021];22(6):633–48. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x>

32. S G, M M, F R, X B, L B, M D, et al. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2008 [citado el 3 de noviembre de 2021];22(6):633–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19049668/>
33. Brown C, Havener TM, Everitt L, McLeod H, Motsinger-Reif AA. A Comparison of Association Methods for Cytotoxicity Mapping in Pharmacogenomics. *Front Genet* [Internet]. 2011 [citado el 3 de noviembre de 2021];2(DEC). Disponible en: </pmc/articles/PMC3268638/>
34. Felmlee MA, Morris ME, Mager DE. Mechanism-Based Pharmacodynamic Modeling. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2012 [citado el 3 de noviembre de 2021];929:583. Disponible en: </pmc/articles/PMC3684160/>
35. Jusko WJ. Moving from Basic towards Systems Pharmacodynamic Models. *J Pharm Sci* [Internet]. 2013 [citado el 3 de noviembre de 2021];102(9):2930. Disponible en: </pmc/articles/PMC3743951/>
36. Model 19: Drug Response, Sigmoidal Emax Model – College of Pharmacy [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://web.uri.edu/pharmacy/research/rosenbaum/sims/model19/>
37. ANMAT Y LA BIOEQUIVALENCIA.
38. Bioavailability / Bioequivalence Centers - Anvisa [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://antigo.anvisa.gov.br/en/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/bioequivalencia-e-biodisponibilidade/bioavailability/-bioequivalence-centers>
39. Ewp. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE DISCUSSION IN THE JOINT EFFICACY AND QUALITY WORKING GROUP ADOPTION REV. 1 BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION END OF CONSULTATION REV. 1 (DEADLINE FOR COMMENTS). 1997 [citado el 3 de noviembre de 2021]; Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
40. Guidance Document Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects.
41. Yu LX. Quality and Bioequivalence Standards for Narrow Therapeutic Index Drugs GPhA 2011 Fall Technical Workshop.
42. Moein MM, El Beqqali A, Abdel-Rehim M. Bioanalytical method development and validation: Critical concepts and strategies. *J Chromatogr B*. el 1 de febrero de 2017;1043:3–11.

43. Bate R, Mathur A, Lever HM, Thakur D, Graedon J, Cooperman T, et al. Generics Substitution, Bioequivalence Standards, and International Oversight: Complex Issues Facing the FDA. *Trends Pharmacol Sci.* el 1 de marzo de 2016;37(3):184–91.
44. Jiang W, Makhlof F, Schuirmann DJ, Zhang X, Zheng N, Conner D, et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. *AAPS J* [Internet]. el 24 de julio de 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];17(4):891. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4476992/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129135/)
45. Van Gelder T. What is the future of generics in transplantation? *Transplantation* [Internet]. el 23 de octubre de 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];99(11):2269–73. Disponible en: https://journals-lww-com.pbidi.unam.mx:2443/transplantjournal/Fulltext/2015/11000/What_Is_the_Future_of_Generics_in_Transplantation_.12.aspx
46. Atif M, Sehar A, Malik I, Mushtaq I, Ahmad N, Babar Z-U-D. What impact does medicines shortages have on patients? A qualitative study exploring patients' experience and views of healthcare professionals. *BMC Heal Serv Res* 2021 211 [Internet]. el 17 de agosto de 2021 [citado el 3 de noviembre de 2021];21(1):1–13. Disponible en: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-021-06812-7>
47. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, García-García EG, Muciño-Ortega E, Salinas-Escudero G, et al. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value Heal Reg Issues.* el 1 de diciembre de 2012;1(2):211–7.
48. G S. Generic Drugs - Decreasing Costs and Room for Increased Number of Kidney Transplantations. *Pril (Makedonska Akad na Nauk i Umet Oddelenie za Med Nauk* [Internet]. 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];36(2):133–8. Disponible en: [https://pubmed-ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/27442379/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129135/)
49. Toverud E-L, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. el 3 de agosto de 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];13(Suppl 1):35. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4519583/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129135/)
50. MA H, ZY W, AA A, F S, AH MY, H A. Perspectives of physicians practicing in low- and middle-income countries towards generic medicines: a narrative review. *Health Policy* [Internet]. el 1 de septiembre de 2014 [citado el 3 de noviembre de 2021];117(3):297–310. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129135/>
51. C M-G, E M, MJ M-F, C C. Perceptions of pharmacists and physicians on generic substitution in a financial crisis context in Northwestern Spain: A qualitative study. *Health Policy* [Internet]. el 1 de diciembre de 2018 [citado el 3 de noviembre de 2021];122(12):1316–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201184/>

52. Mohammed AS, Woldekidan NA, Mohammed FA. Knowledge, attitude, and practice of pharmacy professionals on generic medicines in Eastern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 3 de noviembre de 2021];15(7):e0235205. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0235205>
53. Glerum PJ, Neef C, Burger DM, Yu Y, Maliepaard M. Pharmacokinetics and Generic Drug Switching: A Regulator's View. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 3 de noviembre de 2021];59(9):1065. Disponible en: </pmc/articles/PMC7467961/>
54. F E-J, R F, RZ M, N H, M A-G, M H, et al. Pharmacists' views and reported practices in relation to a new generic drug substitution policy in Lebanon: a mixed methods study. *Implement Sci* [Internet]. el 17 de febrero de 2017 [citado el 3 de noviembre de 2021];12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212657/>
55. Hansen RA, Qian J, Berg R, Linneman J, Seoane-Vazquez E, Dutcher SK, et al. Comparison of generic-to-brand switchback patterns for generic and authorized generic drugs. *Pharmacotherapy* [Internet]. el 1 de abril de 2017 [citado el 3 de noviembre de 2021];37(4):429. Disponible en: </pmc/articles/PMC5835402/>
56. Canada's Health Care System - Canada.ca [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-care-system/reports-publications/health-care-system/canada.html>
57. Patel R, Barker J, ElShaer A. Pharmaceutical Excipients and Drug Metabolism: A Mini-Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 3 de noviembre de 2021];21(21):1–21. Disponible en: </pmc/articles/PMC7662502/>
58. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery - A review. *Pharm Sci Technol Today*. el 1 de abril de 2000;3(4):138–45.
59. Rae Buggins Talia. _ _ _ _ _ The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition _ _ _ _ _ The effects of Pharmaceutical excipients on drug disposition [Internet]. Welsh School of Pharmacy_Cardiff University. 2007 [citado el 3 de noviembre de 2021]. p. 9–327. Disponible en: <https://orca.cardiff.ac.uk/55658/1/U584177.pdf>
60. Tatsumi A, Ikegami Y, Morii R, Sugiyama M, Kadobayashi M, Iwakawa S. Effect of Ethanol on S-Warfarin and Diclofenac Metabolism by Recombinant Human CYP2C9.1. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(3):517–9.
61. Gallelli L, Palleria C, Vuono A De, Mumoli L, Vasapollo P, Piro B, et al. Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. diciembre de 2013 [citado el 3 de noviembre de 2021];4(Suppl1):S110. Disponible en: </pmc/articles/PMC3853662/>

62. Naik P, Madhavarapu M, Mayur P, Nayak KS, Sritharan V. Pharmacokinetics of tacrolimus in adult renal transplant recipients. *Drug Metabol Drug Interact.* agosto de 2012;27(3):151–5.
63. F K, C S, T G, M Z, B S. Correlation between pharmacokinetics of tacrolimus and pharmacodynamics on NFAT-regulated gene expression in stable kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* [Internet]. 2017 [citado el 3 de noviembre de 2021];87 (2017)(2):93–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28025957/>
64. Alloway RR, Vinks AA, Fukuda T, Mizuno T, King EC, Zou Y, et al. Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial. *PLOS Med* [Internet]. el 1 de noviembre de 2017 [citado el 3 de noviembre de 2021];14(11):e1002428. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002428>
65. Tamargo J, Heuzy J-Y Le, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. el 1 de mayo de 2015 [citado el 3 de noviembre de 2021];71(5):549. Disponible en: </pmc/articles/PMC4412688/>
66. Stoner CL, Troutman MD, Laverty CE. Pharmacokinetics and ADME optimization in drug discovery. *Cancer Drug Des Discov.* el 1 de enero de 2008;131–53.
67. Alvarado ÁT, Pineda M, Cervantes L, Villanueva L, Morales A, Bernardo ML Di, et al. Estudio del índice nivel/dosis de la fenitoína en pacientes epilépticos voluntarios de Mérida. *Rev Médica Clínica Las Condes.* el 1 de marzo de 2020;31(2):197–203.
68. The Interchange of Narrow Therapeutic Index (NTI) Drugs | AMCP.org [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.amcp.org/policy-advocacy/policy-advocacy-focus-areas/where-we-stand-position-statements/the-interchange-of-narrow-therapeutic-index-drugs>
69. Jiang X, Vouri SM, Diaby V, Lo-Ciganic W, Parker R, Park H. Health care utilization and costs associated with direct-acting antivirals for patients with substance use disorders and chronic hepatitis C. *J Manag Care Spec Pharm.* el 1 de octubre de 2021;27(10):1388–402.
70. Howard JN, Harris I, Frank G, Kiptanui Z, Qian J, Hansen R. Influencers of Generic Drug Utilization: A Systematic Review. *Res Social Adm Pharm* [Internet]. el 1 de julio de 2018 [citado el 3 de noviembre de 2021];14(7):619. Disponible en: </pmc/articles/PMC5910277/>
71. Chen ML, Shah VP, Crommelin DJ, Shargel L, Bashaw D, Bhatti M, et al. Harmonization of Regulatory Approaches for Evaluating Therapeutic Equivalence and Interchangeability of Multisource Drug Products: Workshop summary report. *Eur J Pharm Sci.* el 20 de noviembre de 2011;44(4):506–13.

72. Choe S, Lee D. Parameter estimation for sigmoid Emax models in exposure-response relationship. *Transl Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado el 3 de noviembre de 2021];25(2):74. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7042008/](#)
73. Chow S chung, Peace KE, Shao J. Assessment of bioequivalence using a multiplicative model. *J Biopharm Stat.* el 1 de enero de 1991;1(2):193–203.
74. Zhu H, Zhou H, Seitz K. Bioavailability and Bioequivalence. *Dev Solid Oral Dos Forms.* el 1 de enero de 2009;341–64.
75. A Y, E M, D M, D G, C L, Z A, et al. Who needs individual bioequivalence studies for narrow therapeutic index drugs? A case for warfarin. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000 [citado el 3 de noviembre de 2021];40(8):826–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/10934666/>
76. Boothe DM. Therapeutic Drug Monitoring. *Small Anim Clin Diagnosis by Lab Methods.* el 1 de enero de 2012;385–94.
77. Dutta B, Huys I, Vulto AG, Simoens S. Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price! *Biodrugs* [Internet]. el 1 de abril de 2020 [citado el 3 de noviembre de 2021];34(2):159. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7113204/](#)
78. KK M, MJ R, JW H. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 [citado el 3 de noviembre de 2021];43(10):485–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16240706/>
79. Medicines Agency E. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party (PKWP). [citado el 3 de noviembre de 2021]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
80. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
81. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#>
82. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>

83. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
84. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
85. Drug Result Page - In-Depth Answers - Medication Safety - Adverse Effects [Internet]. [citado el 3 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/664EFB/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/34B74D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Intermed
86. Gadagkar SR, Call GB. Computational tools for fitting the Hill equation to dose–response curves. *J Pharmacol Toxicol Methods*. el 1 de enero de 2015;71:68–76.
87. Cristofolletti R, Dressman JB. Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Models Coupled with Pharmacodynamic Models to Assess the Clinical Relevance of Current Bioequivalence Criteria for Generic Drug Products Containing Ibuprofen. *J Pharm Sci*. el 1 de octubre de 2014;103(10):3263–75.
88. Atkinson AJ. *Principles of clinical pharmacology*. 2012;626.
89. Mexicana AF, México AC, Crespo A, Javier F, Salgado S, Carlos J. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas la curva dosis-respuesta?* *Rev Mex Ciencias Farm* [Internet]. 2010 [citado el 3 de noviembre de 2021];41:57–9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060008>
90. Prinz H. Hill coefficients, dose–response curves and allosteric mechanisms. *J Chem Biol* [Internet]. marzo de 2010 [citado el 3 de noviembre de 2021];3(1):37. Disponible en: </pmc/articles/PMC2816740/>
91. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. 1991;406.
92. Mehta M, Blume H, Beuerle G, Tampal N, Schug B, Potthast H, et al. The global bioequivalence harmonisation initiative: Report of EUFEPS/AAPS third conference. *Eur J Pharm Sci*. el 1 de agosto de 2020;151:105383.
93. van Rossum HH, PHTM Romijn F, Smit NP, de JW, de Fijter JW. Everolimus and Sirolimus antagonize Tacrolimus based calcineurin inhibition via competition for FK-binding protein 12. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2009 [citado el 6 de junio de 2021];77(7):1206. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00493479>

94. Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, Tomioka S, Matsumoto Y, Ohe Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(1):157–61.
95. Fda, Cder. Prograf (tacrolimus) capsules/injection label [Internet]. [citado el 7 de marzo de 2021]. Disponible en: www.fda.gov/medwatch
96. Yu LX. Quality and Bioequivalence Standards for Narrow Therapeutic Index Drugs GPhA 2011 Fall Technical Workshop.
97. Atkinson AJ. Compartmental Analysis of Drug Distribution. En: *Principles of Clinical Pharmacology*. Elsevier; 2012. p. 27–40.
98. Karalis V, Macheras P, Symillides M. Geometric mean ratio-dependent scaled bioequivalence limits with leveling-off properties. *Eur J Pharm Sci.* el 1 de septiembre de 2005;26(1):54–61.
99. GUÍA DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO [Internet]. [citado el 11 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias/2016/Guia_ESTRECHO_MARGEN_TERAPEUTICO_DOSIS_CRITICA_Septiembre_2016.pdf
100. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Vol. 116, *Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon; 2007. p. 496–526.
101. Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP. *Principles of Clinical Pharmacology*. Principles of Clinical Pharmacology. Elsevier Inc.; 2007.
102. Servais A. Renal toxicity of lithium. Vol. 15, *Nephrologie et Therapeutique*. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 120–6.
103. Herrera F, Msc J, Agricola E, Alexander J, Berrio A. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EFECTIVA CE50 DE DOS PLAGUICIDAS COMERCIALES CON DIMETOATO COMO INGREDIENTE ACTIVO SOBRE PLANTULAS DE LECHUGA (*Lactuca Sativa*, fam asteraceae) VARIEDAD “BATAVIA” DUNIA ALEJANDRA RAMIREZ GARIBELLO PROYECTO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE INGENIERA AMBIENTAL MSc TOXICOLOGIA (Codirector) UNIVERSIDAD SANTO TOMAS FACULTAD DE INGENIERIA AMBIENTAL LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: SALUD AMBIENTAL BOGOTA D.C., COLOMBIA 2017 2 CONTENIDO