

## Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar



Franco Aceves Humana, «Fenómeno físico», temple sobre aluminio, 2010.

*«Los niveles de evidencia son de importancia central, tanto para la aprobación de un fármaco como para delinear las guías de tratamiento de un determinado trastorno.»*

Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano, Buenos Aires, Argentina

### Expertos invitados

#### Artículo original

Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar

Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano, Buenos Aires, Argentina, Pág. 3

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

## Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar Primera parte

### *Evidence-based medicine. Its application on drugs, and on guidelines for the treatment of bipolar disorder First part*

**Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano**

Médico psiquiatra universitario (Universidad de Buenos Aires [UBA]). Director y profesor estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología de la Universidad Favaloro (UF). Docente adscripto, primera cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Profesor a cargo de Terapéutica en la Carrera de Médico Especialista Universitario en Psiquiatría (UBA), dictada en la Unidad Académica Hospital Moyano. Presidente honorario del Capítulo de Interfase Neurociencia Psicoterapias de Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA). Presidente honorario y miembro del Consejo Asesor Permanente de la Asociación de Psicofarmacología y Neurociencia Argentina (APNA). Presidente del Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencia (CAPyN). International member, American Psychiatric Association (APA). Senior member, WPA Educational Liaisons Network (WPA ELN) for Argentina, World Psychiatric Association (WPA).


Recepción: 3/6/2013 - Aprobación: 16/8/2013

Enviar correspondencia a: Dr. Sebastián Alejandro Alvano  
E-mail: s.alvano@fibertel.com.ar

#### Abstract

*Since the late of 1990s, with the great expansion of evidence-based medicine, any medical intervention, whether preventive, diagnostic, therapeutic or related to rehabilitation, should be defined by its level of scientific evidence. Levels of evidence are of the utmost importance, both for the approval of a drug as well as to outline the treatment guidelines for a specific disorder. In this paper, we will give a brief introduction to evidence-based medicine first, and then we will apply those concepts to pharmaceutical drugs: whether they are original drugs, licenses, generic drugs and copies of patented medicines. In the second part we will develop the levels of evidence upon which treatment guidelines for bipolar disorder are based, including drugs approved by regulatory authorities for the management of acute mania, mixed and depressive episodes, and for the prevention of future episodes.*

**Key words:** evidence based medicine, original drugs, generic drugs, biosimilars

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

#### Resumen

Desde finales de la década de 1990, con la gran expansión de la medicina basada en la evidencia (MBE), cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico o de rehabilitación, debería estar avalado por su nivel de evidencia científica. Los niveles de evidencia son de importancia central, tanto para la aprobación de un fármaco como para delinear las guías de tratamiento de un determinado trastorno. En este trabajo, en primer lugar, haremos una breve introducción a la medicina basada en la evidencia, para luego aplicar estos conceptos a los medicamentos originales, licencias, genéricos y copias. En la segunda parte desarrollaremos los niveles de evidencia sobre los cuales se basan las pautas de tratamiento existentes en el trastorno bipolar, considerando dentro de ellas las drogas aprobadas por las autoridades regulatorias para el manejo de la manía aguda, de los episodios mixtos y depresivos, y en la prevención de futuros episodios.

**Palabras clave:** medicina basada en la evidencia, fármacos originales, genéricos, copias

#### Introducción

En 1970, ante la falta de fundamento de muchas decisiones clínicas, juntamente con la enorme variabilidad en la práctica médica, y la crítica a la medicina, se comienza a desarrollar, a través de la aplicación del diseño de los ensayos clínicos en el campo médico, la medicina basada en la evidencia (MBE).<sup>1</sup>

El fundamento de la MBE es que las aplicaciones clínicas deben basarse en datos científicos y no en supuestos no demostrados. Esto significa el respaldo a la práctica médica con pruebas consistentes desde el punto de vista científico.<sup>2,3</sup>

La práctica de la medicina, representada en el médico, combina tanto la ciencia como el arte de aplicar el conoci-

miento necesario para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad. Esta conjunción gira alrededor de la relación médico-paciente, que permite que la acción médica pueda llegar a su fin.

Los trabajos pioneros de la MBE comienzan con los estudios de Archie Cochrane, médico epidemiólogo del servicio de la *British National Health*, quien en 1972 escribió el libro "Efectividad y eficiencia. Reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios", en el que denunciaba que los médicos no utilizaban los resultados de la investigación en las decisiones a tomar en la práctica clínica.<sup>4</sup> Sin embargo, el gran desarrollo de la MBE comenzará veinte años después, en 1992, a través del Grupo de Trabajo de la Universidad McMaster, en Ontario, Canadá (*Evidence-*

Based Medicine Working Group [EBMWG]). Dicho grupo publicó en noviembre del mismo año, en la revista JAMA, el artículo *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*, que proponía un cambio en el paradigma del aprendizaje y el ejercicio de la medicina.<sup>1,5</sup>

Estos hechos serán luego transmitidos en los principales tratados de psicofarmacología y de farmacología general, y más recientemente, y de forma creciente, en diferentes procedimientos médicos, incluyendo en terapéutica, el uso de diferentes psicoterapias, según veremos en la segunda parte de este trabajo.

En 1995, el *American College of Neuropsychopharmacology*, fundado en 1961, publica *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, de Floyd E. Bloom y David J. Kuper, donde este último menciona que "entre los últimos cambios en la neuropsicofarmacología, se ha establecido un mayor énfasis en la documentación de los datos de investigación, incluyendo el diseño de los estudios clínicos";<sup>6</sup> en el mismo tratado se indica que los ensayos controlados y aleatorizados (ECA), representan el nivel de evidencia más alto, constituyendo los estudios principales destinados a definir seguridad, eficacia y dosis relacionada con la respuesta de una droga determinada.<sup>7</sup>

También en 1996, en la novena edición del tratado de farmacología de Goodman y Gilman (*The pharmacological basis of therapeutics*), se refiere que: "la aplicación del método científico a la terapéutica se ejemplifica en los ECA. Estos constituyen la base de las decisiones terapéuticas de todos los médicos".<sup>8</sup>

El grupo de la Universidad McMaster, arriba mencionado, conducido por los médicos David Sackett y Gordon Guyatt, fue el precursor en establecer las metodologías empleadas para determinar la mejor evidencia.<sup>5</sup> David Sackett es considerado por muchos el pionero y líder mundial de la MBE; médico y epidemiólogo, luego de su trabajo en la Universidad McMaster se trasladó al Reino Unido, a la Universidad de Oxford, donde coordina el Centro de la Medicina Basada en la Evidencia.

Tomando los preceptos de Sackett, podemos definir la MBE como la aplicación de la práctica médica donde las decisiones terapéuticas, sobre cada paciente en particular, corresponden a un uso racional y actualizado de la mejor evidencia disponible, cuya búsqueda y lectura crítica, se debe integrar con la experiencia clínica, anudada al conocimiento sistemático del acto médico, y a la preferencia del paciente.<sup>2,9-11</sup>

## Nivel de evidencia

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica.

Desde finales de la década de 1990, cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico o de rehabilitación, tiene que estar definido por su nivel de evidencia científica.<sup>11</sup>

En psiquiatría, los niveles de evidencia son aplicados en diferentes guías de tratamiento, como las de la *American Psychiatric Association* (APA), la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) y el *National Institute for Health & Clinical Excellence* (NICE), entre otras instituciones, para el manejo de dis-

tintos trastornos, no sólo en cuanto a la aplicación de la farmacoterapia, sino también para la utilización de todos aquellos procedimientos terapéuticos no farmacológicos (como por ejemplo diferentes psicoterapias, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcranial repetitiva o la estimulación vagal), así como para las indicaciones de fármacos no aprobados (de uso *off label* o por fuera del etiquetado) la combinación de medicamentos o de cualquiera de estos procedimientos con uno farmacológico.

## Graduación de las categorías de evidencia

Dado que en la última década la cantidad de opciones disponibles para los pacientes con trastornos psiquiátricos es cada vez mayor, al igual que la creciente evidencia que describe su eficacia y seguridad, a menudo resulta difícil determinar el mejor tratamiento adecuado para cada caso en particular.

Los diversos tipos de evidencias se pueden organizar jerárquicamente en un sistema de clasificación de acuerdo con la fuerza de cada una, con los ECA en el extremo superior, y los informes de casos y la opinión de expertos no basada en evidencia publicada (medicina basada en la "eminencia"), en el extremo más bajo del espectro.<sup>12,13</sup>

En las distintas guías de tratamiento uno de los principales objetivos es resumir y simplificar tales resultados, evaluando el peso de las ventajas y desventajas de cada intervención disponible.<sup>14</sup>

Si bien la eficacia es un parámetro central a considerar en los diferentes niveles de evidencia, esta no es la única variable a tener en cuenta para la toma de decisiones. Por ejemplo, entre dos tratamientos con la misma eficacia, el que tenga el perfil más benigno de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), o los costos más bajos, debe ser el recomendado. De esta manera en las guías de tratamiento también se pueden tener en cuenta los grados de recomendación o línea de tratamiento recomendada, que consideran la relación riesgo-beneficio de la intervención terapéutica evaluada.<sup>12</sup>

De esta forma, un tratamiento de primera línea representa un equilibrio de eficacia, y tolerabilidad, basado en los niveles de evidencia y apoyo clínico. Este último entendido como el consenso de expertos, el cual, según lo mencionado, por sí solo (o sea sin trabajos clínicos que lo avalen) constituye el último nivel de evidencia sobre la terapéutica a utilizar, pero es de central importancia para asegurar que las intervenciones apoyadas en niveles superiores de evidencia son realistas y aplicables en la práctica clínica en una región determinada y en un paciente en concreto. Por lo tanto, los tratamientos con mayores niveles de evidencia, una vez mencionados y citados, podrán ser recalificados debido a diferentes problemas clínicos, como las RAM y el costo de la intervención, entre otros criterios.<sup>15</sup>

Con los fines arriba mencionados en la Argentina se ha formado el Colegio Argentino de Psicofarmacología y Neurociencia (CAPyN). Los fundadores e integrantes del CAPyN provenimos de diferentes ámbitos académicos, universitarios y hospitalarios, como también de distintas asociaciones de psiquiatras de la República Argentina. Entre sus objetivos a corto plazo figura consensuar pautas de tratamiento psicofarmacológico para los diferentes trastornos psiquiátricos. Para tal fin, a través del CAPyN hemos convocado a diferentes grupos de expertos, de reconocida trayectoria en el tema, con los que se

están estableciendo pautas clínicas basadas en la revisión bibliográfica de las principales guías internacionales, planteando las similitudes y las diferencias de cada una de ellas, para poder aunar criterios sobre orientaciones terapéuticas psicofarmacológicas aplicables a la realidad de nuestro país. Para más información, ingresar a <http://capyn.org>.

Los niveles de evidencia sufren modificaciones en las diferentes guías arriba mencionadas, ya que existen más de cien sistemas diferentes para la calificación de la evidencia. Una de las razones de esta diversidad reside probablemente en los diferentes requerimientos de cada especialidad, subespecialidad o región.<sup>12,13</sup> Por ejemplo, si bien los ECA representan el nivel de evidencia más alto (habitualmente denominado A) dentro del sistema de clasificación, se debe considerar la cantidad y la calidad de estos estudios. La cantidad de ECA solicitados para el nivel más alto puede variar generalmente entre 2 y 3, los cuales deben ser de alta calidad, lo que implica que, entre otras características, los estudios sean controlados contra placebo y droga activa y a doble ciego. En ellos se deben considerar: los criterios de inclusión y de exclusión, la dosis que se utiliza de la droga en estudio y del comparador, la duración, las medidas (escalas) y los parámetros empleados para evaluar la eficacia (respuesta o remisión), el tamaño de la muestra, la significación estadística y si son o no multicéntricos.

Otras modificaciones que habitualmente se observan en la organización jerárquica de los diversos tipos de evidencia es que la serie de casos reportados figure en diferentes niveles, aunque siempre en el extremo inferior del espectro, o que se incluyan además de los cuatro niveles clásicos, varios grados intermedios.

Un aspecto deseable es que los niveles de evidencia de las guías sean compatibles con los requisitos para la aprobación de nuevos medicamentos por las autoridades regulatorias.<sup>12</sup> En general, las guías de tratamiento se basan en fármacos aprobados. En la Argentina, el organismo encargado de esta tarea es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), cuyas aprobaciones coinciden, en su mayoría, con otros entes regulatorios a nivel mundial como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*United States Food and Drug Administration* [FDA]), o la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency* [EMA]). La aprobación de la FDA generalmente requiere, para los trastornos psiquiátricos más frecuentes, por lo menos dos o más ECA de tolerabilidad y eficacia positivas, de alta calidad, según las especificaciones arriba mencionadas.

Sin embargo, muchos fármacos pueden contar con un solo trabajo, lo cual significa una evidencia sustancial emergente, y constituye el segundo nivel más alto (usualmente llamado B).

Por su parte, la EMA requiere trabajos de tres ramas, incluyendo una contra placebo y otra contra un comparador activo. De lo cual se deduce que un tratamiento recomendado no debería sólo ser mejor que un placebo (o cualquier intervención no activa), sino que además debe no ser menos eficaz que un tratamiento establecido. Sin embargo, estos hechos no se respetan en todas las guías.

Un ECA se inicia cuando surge una hipótesis a partir de estudios no controlados observacionales, habitualmente descriptivos y retrospectivos, o de estudios preclínicos. Sin embargo, llevarlo a la práctica es difícil, sobre todo

por el costo económico y de tiempo. En investigaciones preclínicas o en la práctica médica cotidiana, es frecuente descubrir posibilidades terapéuticas que luego no muestran ningún beneficio en un ensayo clínico.

Después de ser diseñado, el ECA debe ser aprobado por un comité de bioética. Los pacientes que forman parte deben conocer los objetivos del estudio, sus riesgos y beneficios y firmar el consentimiento informado, y podrán abandonar el estudio cuando lo deseen.<sup>16,17</sup>

Una vez que el medicamento es aprobado para una determina indicación comienza la fase IV, denominada de farmacovigilancia. Esta es llevada a cabo por todos los médicos, y tiene como objetivos seguir evaluando las RAM en su frecuencia e intensidad, observar si aparecen nuevas RAM, indicaciones, o patrones de utilización, según los niveles de evidencia.<sup>8</sup>

Algunas guías incorporan los metanálisis en el nivel más alto de evidencia; no obstante, esta práctica también es problemática. El término metanálisis fue utilizado por primera vez por Gene V. Glass en 1976 para referirse al "análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos". Estos pueden presentar un intervalo de confianza estrecho o amplio, el primero es indicativo de una estimación más precisa del efecto que un intervalo de confianza amplio, por lo que este tipo de metanálisis presenta un nivel de evidencia más alto. El intervalo de confianza describe la variabilidad entre la medida obtenida en un estudio y la medida real de la población (el valor real). Corresponde a un rango de valores, en el cual se encuentra, con alta probabilidad, el valor real de una determinada variable. Esta alta probabilidad se ha establecido por consenso en 95%. Así, un intervalo de confianza del 95% nos indica que dentro del rango dado se encuentra el valor real de un parámetro con 95% de certeza. La probabilidad de que el verdadero valor del parámetro se encuentre en el intervalo construido se denomina nivel de confianza, y se denota  $1-\alpha$ . Asimismo, la probabilidad de equivocarnos se llama nivel de significación y se simboliza  $\alpha$ . Generalmente se construyen intervalos con confianza  $1-\alpha = 95\%$  (o significación = 5%). Menos frecuentes son los intervalos con  $\alpha = 10\%$  o  $\alpha = 1\%$ . Habitualmente se manejan valores de confianza del 95% y del 99%.

Si bien los metanálisis son herramientas útiles, presentan sus propias limitaciones. Por ejemplo, la elección de los estudios incluidos en el análisis puede sesgar considerablemente los resultados. Además, al agrupar diferentes estudios tiende a oscurecer los efectos sobre los subgrupos. De esta forma, en general, se acepta que los metanálisis tienen un número de deficiencias metodológicas que los hacen menos confiables que los ECA originales.<sup>12,18-21</sup>

## Medicamentos originales, licencias, genéricos y copias

En relación íntima con los niveles de evidencia se encuentra la discusión sobre los medicamentos originales, genéricos, y copias.

Los medicamentos se producen gracias a la investigación científica, casi siempre bajo el patrocinio de la industria farmacéutica, la cual, con el objetivo de proteger la investigación, y los costos relacionados, solicita la patente durante el desarrollo del fármaco. Ésta facilita la exclusividad de comercialización de la droga durante un

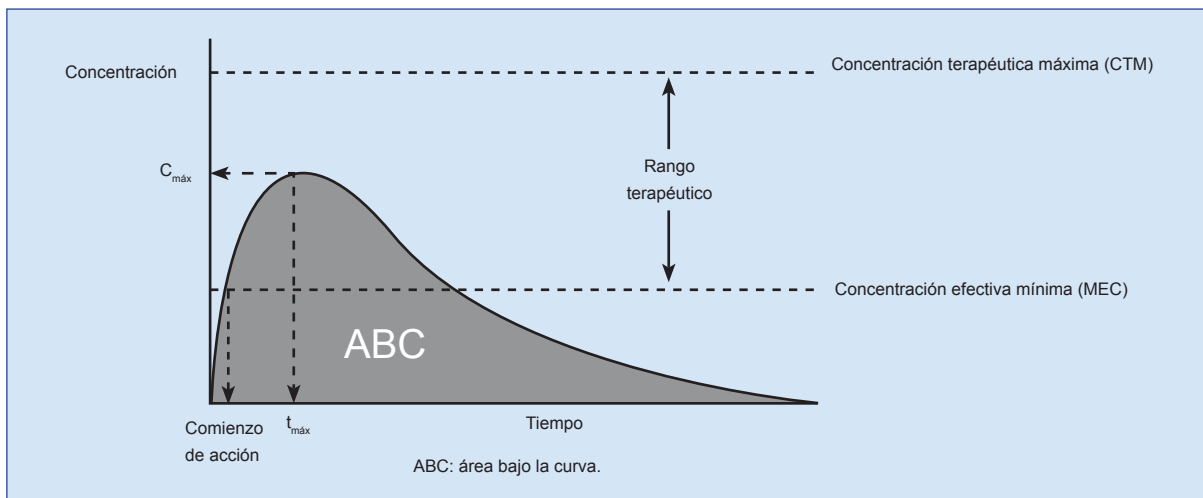


Figura 1

período determinado desde su descubrimiento. Una vez expirado el tiempo de cobertura de la patente, termina la exclusividad de la comercialización.<sup>22</sup>

A partir de ese momento otras compañías pueden fabricar y vender el medicamento en cuestión.

Al medicamento con la patente se lo conoce como original o innovador, mientras que las otras marcas reciben el nombre de genéricos.

Así, "un genérico es un producto que puede ser elaborado una vez vencida la patente del medicamento original, reuniendo todas las condiciones de calidad y equivalencia (según definiciones de la Organización Mundial de la Salud [OMS] y de la Organización Panamericana de la Salud [OPS])."

Las patentes no constituyen la única barrera para la obtención de fármacos vitales, pero sí pueden jugar un papel significativo. Debido a esto han sido uno de los temas sobre el acceso a medicamentos esenciales más discutidos desde la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la firma del Acuerdo sobre Aspectos Comerciales de los Derechos de Propiedad Intelectual (ADPIC) en 1994.

Un sistema de patentes operativo debería garantizar que todos los pacientes puedan beneficiarse de cualquier invención, incluyendo los medicamentos. En base a esto los países han puesto en marcha, con mayor o menor éxito, varias estrategias para equilibrar los intereses públicos y privados de sus sistemas de propiedad intelectual. Este equilibrio es especialmente importante para los gobiernos de países en vías de desarrollo, que intentan proteger la salud pública de sus habitantes.

Las patentes no son globalizadas. Cuando se dice que una compañía ha patentado un medicamento a nivel mundial, lo que realmente significa es que presenta diferentes patentes para cada país o región de interés.

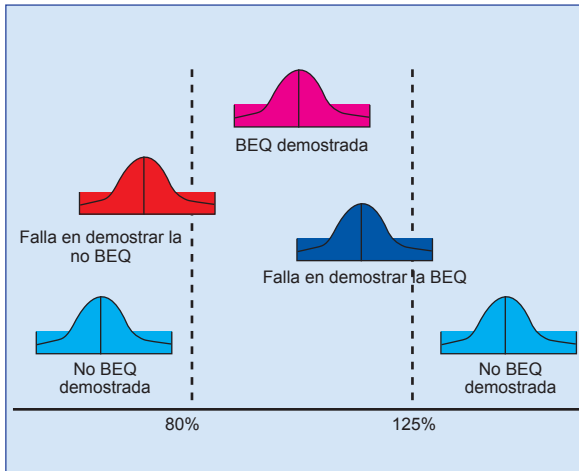
La Declaración de Doha (capital de Catar) de 2001 de la OMC relativa al Acuerdo ADPIC y la Salud Pública ha jugado un importante papel en este proceso. Como importante ha sido la publicación en septiembre de 2002 del informe de la Comisión del Reino Unido "Integrando los Derechos de Propiedad Intelectual y Política de Desarrollo" que abogaba por sistemas de patentes que apoyen las políticas de salud pública de los países en vías de desarrollo, de acuerdo con las necesidades de cada país.

De esta manera cada país debería poder diseñar y operar su sistema de patentes como mejor conviniese a sus intereses nacionales, utilizando la flexibilidad contenida en el acuerdo ADPIC. Este principio fue de nuevo avalado por la Declaración de Doha relativa al Acuerdo de los ADPIC y la Salud Pública, cuando afirma que el acuerdo ADPIC "no impide, ni debería impedir, que los Miembros tomen medidas para proteger la salud pública."<sup>23</sup>

Hecha esta salvedad, y retomando el concepto de medicamento genérico, esta denominación se debe a que los mismos se comercializan por su nombre genérico. Estos deben ser equivalentes a los medicamentos originales en términos de eficacia (capacidad de curar o controlar un padecimiento) y seguridad (en relación con sus efectos adversos).

Una forma indirecta de demostrar lo anterior es la realización de estudios clínicos de bioequivalencia con voluntarios sanos. Dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo farmacéuticamente equivalentes (lo cual significa que presentan igual principio activo, forma farmacéutica, vía de administración y dosis), tienen la misma biodisponibilidad cuantitativa y cualitativa. O sea si en una curva farmacocinética que evalúa la concentración (en el eje vertical u ordenadas) y el tiempo (en el eje horizontal o abscisas) los dos medicamentos presentan la misma área bajo la curva (ABC), es decir biodisponibilidad cuantitativa, y la misma forma de la curva o biodisponibilidad cualitativa. Expresado de otra forma, si entendemos la biodisponibilidad como el tiempo y la concentración con que el fármaco llega a la biofase o lugar de acción biológico, podemos definir la bioequivalencia como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y extensión en la que el ingrediente activo, o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, se hace disponible en el sitio de acción del fármaco, cuando se administra en la misma dosis molar, y en condiciones similares, en un estudio diseñado apropiadamente, según definición de la FDA (Figura 1).

La FDA establece que "cualquier droga genérica debe tener un comportamiento aproximado en el cuerpo similar al de la droga original. Existiendo siempre un ligero, pero no médicamente importante, nivel de variabilidad natural...". El nivel de variabilidad aceptado por la FDA se define por medidas farmacocinéticas derivadas de es-



**Figura 2.** Posibles resultados de los estudios de bioequivalencia. Modificado de la FDA, 2004.  
BEQ: bioequivalencia.

tudios de dosis única en voluntarios sanos, que requieren un mínimo de 24 a 36 participantes.

Una formulación genérica se considera bioequivalente con el producto innovador u original si las relaciones entre las medias de las áreas bajo la curva (establecidas entre el tiempo y la concentración sérica) y la relación entre las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\max}$ ), entre el genérico y el original, caen dentro de un rango de 80% a 125%. Debido a que este rango permite diferencias individuales de entre -20% y +25% en comparación con la sustancia original, se han establecido dudas en cuanto al concepto de bioequivalencia como sinónimo de *equivalencia terapéutica*, esto es que, en términos de eficacia y seguridad, los efectos sean esencialmente los mismos<sup>24-26</sup> (Figura 2).

En parte, estas dudas se deben a que en todo medicamento hay por lo menos dos factores más, determinantes de la eficacia y seguridad, además de las características farmacocinéticas: la sustancia activa (que debe ser pura), y la tecnología farmacéutica o farmacotecnia (conjunto de procedimientos para preparar el medicamento).

Un ejemplo de lo mencionado es lo que ocurre con las drogas antiepilépticas. En este caso, la FDA afirma, por un lado, que la normativa actual garantiza que los genéricos aprobados de drogas antiepilépticas se pueden utilizar indistintamente, presentando seguridad y eficacia compatibles, sin que haga falta ninguna prueba adicional. Estos hechos fueron confirmados, entre otros, en un trabajo realizado por Gregory L. Krauss y colaboradores, del Departamento de Neurología de la Universidad de Johns Hopkins, publicado en la revista *Annals of Neurology*, de la Asociación Americana de Neurología. En ese trabajo se evaluaron estudios de bioequivalencia para medicamentos antiepilépticos genéricos, aprobados por la FDA, y se halló que la mayoría de ellos, si bien presentaban diferencias en las concentraciones máximas ( $C_{\max}$ ), proporcionan una liberación total del medicamento (ABC) similar a los productos originales. Dicha publicación concluye afirmando que el cambio entre formulaciones genéricas puede causar mayores modificaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco, que las sustituciones de genéricos por productos originales.<sup>27</sup>

Hemos mencionado hasta aquí los medicamentos originales y los genéricos. Por otra parte, las copias o similares,

son manufacturadas por varios fabricantes, y no cuentan con los estudios de investigación y desarrollo del original, ni con las pruebas de bioequivalencia como los genéricos. De esta forma, una copia se distinguirá de un genérico en que, a diferencia de este último, no asegura que su comportamiento clínico vaya a ser igual al del original, ya que no aporta los ensayos clínicos necesarios para ello. Se trata entonces de medicamentos cuyos fabricantes basan los datos requeridos de seguridad y eficacia, en la bibliografía del fármaco original.

En la Argentina, desde la norma sancionada en agosto de 2002, que establece que toda prescripción médica debe expresar el nombre genérico del medicamento, se han abierto grandes discusiones. Para aclarar los conceptos veremos algunas definiciones.

Un medicamento original o innovador es, como mencionamos, aquel que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado la investigación y el desarrollo completo. Es por lo tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica. El laboratorio productor, propietario de los derechos, lo comercializa bajo un nombre de marca registrada.

Las licencias son los medicamentos elaborados o comercializados por compañías que obtienen una licencia del laboratorio que realizó la investigación del medicamento original, para comercializar o fabricar el mismo fármaco (normalmente bajo otra marca comercial).

Un medicamento genérico es una droga con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que otro de referencia, que debe demostrar la misma equivalencia terapéutica mediante los estudios de bioequivalencia (disposición ANMAT 3185-99, 331-01), y es intercambiable con tal producto.

Finalmente, y según comentamos más arriba, los medicamentos copias o similares se deben diferenciar de los medicamentos genéricos.

En general, se podría decir que los genéricos son copias con estudios que demuestran su bioequivalencia con respecto a los originales, a través de la cual se deduce que en términos de eficacia y seguridad los efectos serán esencialmente los mismos (equivalencia terapéutica). Por lo tanto, una formulación puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o síntoma en un paciente concreto. Por su parte, las copias, a diferencia de lo que ocurre con los originales y genéricos, no cuentan con los estudios de investigación y desarrollo del original, ni con las pruebas de bioequivalencia que posee el genérico. Dados estos hechos, en la medida de lo posible, es conveniente utilizar fármacos originales, licencias o genéricos.<sup>28</sup>

## Conclusión

Las decisiones terapéuticas, sobre cada paciente en particular, corresponden a un uso racional y actualizado de la mejor evidencia disponible, cuya búsqueda y lectura crítica se debe integrar con la experiencia clínica, anudada al conocimiento sistemático del acto médico y a la preferencia del paciente. Esta conjunción gira alrededor de la relación médico-paciente, que permite que la acción médica pueda llegar a su fin.

Desde la expansión de la medicina basada en la evidencia (finales de la década de 1990), cualquier procedimiento realizado en Medicina, ya sea preventivo, diagnóstico, terapéutico o de rehabilitación, debería estar definido por su nivel de evidencia científica.

Cuando un medicamento original o innovador es lanzado al mercado, éste presenta un nivel de evidencia capaz de demostrar que no sólo es mejor que un placebo, sino que además no es menos eficaz que los tratamientos establecidos.

La medicina basada en la evidencia también es de central importancia para delinear las guías de tratamiento de los diferentes trastornos. Estas se basan, en general, en el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los diferentes procesos terapéuticos.

Dentro de la terapéutica, en la farmacoterapia es importante considerar, además de la aprobación de la droga por autoridades regulatorias, la cantidad y calidad de ECA con los cuales cuenta cada medicamento, para cada indicación.

En algunos casos, fármacos no aprobados para una indicación pueden contar con una importante cantidad de ECA. También puede suceder que para una determinada línea de tratamiento no se cuente con ECA, en cuyo caso los lineamientos se establecerán sobre niveles de evidencia más bajos.

En la segunda parte de este trabajo revisaremos estos datos aplicados a las pautas de tratamiento del trastorno bipolar, haciendo también una breve consideración sobre los grados de recomendación o líneas de tratamiento recomendadas, para lo cual se debe tener en cuenta, además de la eficacia, la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos y de interacciones medicamentosas, como también el costo del tratamiento, entre otros factores a examinar en cada paciente en concreto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013

**Cómo citar este artículo:** Alvano SA. Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar. *Primera parte*. Claves de Farmacología Clínica 2(1):3-9, Oct 2013.

**How to cite this article:** Alvano SA. Evidence-based medicine. Its application on drugs, and on guidelines for the treatment of bipolar disorder. *First part*. Claves de Farmacología Clínica 2(1):3-9, Oct 2013.

El Dr. Alvano se ha desempeñado como conferencista (*speaker*) de los siguientes Laboratorios: GlaxoSmithKline, Lundbeck, Servier, Abbott, Wyeth, Janssen y Bagó.

**Bibliografía**

1. Gervas J, Pérez Fernández M. Uso apropiado de la medicina basada en pruebas, revisión de diez artículos recientes. *AMF*, 2005.
2. Sackett DL, y col. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312(7023):71-72, 1996.
3. Dearlove OR, Rogers J, Sharples A. Evidence based medicine. Authors' redefinition is better but not perfect. *BMJ* 313(7050):170-171.
4. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, Londres, 1972.
5. Guyatt G y col. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268(17):2420-2425, 1992.
6. Kupfer D. Introduction to clinical neuropsychopharmacology. En: Bloom F, Kupfer D (eds.). *Psychopharmacology, the fourth generation of progress*. Raven Press, Ltd, Nueva York pp. 813-821, 1985.
7. Robinson D, Prien R. Clinical study design. En: Bloom F, Kupfer DJ (eds.). *Psychopharmacology the fourth generation of progress*. Raven Press, Ltd, Nueva York 829-838, 1995.
8. Nies AS, Spielberg SP. Principios de terapéutica. En: Harman J, Limbird LE (eds.). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena Edición, McGraw-Hill Interamericana Editores, México, pp. 47-67, 1996.
9. Sackett, D. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2nd edition. Churchill Livingstone, 2000.
10. Sackett DL, Straus SE. Finding and applying evidence during clinical rounds: the "evidence cart". *JAMA* 280(15):1336-8, 1998.
11. Alcolea Cosin MT, Oter Quintana C, García AM. Enfermería basada en la evidencia. Orígenes y fundamentos para una práctica enfermera basada en la evidencia. *Nure Investigación* 52:1-7, 2011.
12. Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Moller HJ. How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry* 9(4):242-247, 2008.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso- Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 336:924-926, 2008.
14. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 5:1-69, 2001.
15. Kennedy SH, Lam RM, Parikh SV, Patten SC, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 117:1-64, 2009.
16. Durán Quintana JA. Investigación en terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos. *Educ Méd* 7(supl.1), 1997.
17. Armijo JA, Adin J. Farmacología clínica: objetivos y metodología. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds.). *Farmacología Humana 4ta edición*, Masson, Barcelona, pp. 191-218, 2003.
18. Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 33:559-61, 1997.
19. Beral V. "The practice of meta-analysis": discussion. *Meta-analysis of observational studies: a case study of work in progress*. *J Clin Epidemiol* 48:165-6, 1995.
20. L'abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 107:224-233, 1987.
21. Candia BR, Caiozzi AG. Medicina basada en la evidencia. Intervalos de confianza. *Rev Méd Chile* 133:1111-1115, 2005.
22. Palma Aguirre JA. Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia? *Rev Med IMSS* 43(4):277-279, 2005.
23. Boulet P, Garrison Ch, Hoen E. Patentes de medicamentos en el punto de mira: Compartiendo conocimientos prácticos sobre las patentes farmacéuticas. *Médicos Sin Fronteras*, Mayo de 2003.
24. Haidar y col. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res* 25(1):237-41, 2008.
25. Davit y col. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug. *The AAPS Journal* 10(1):148-56, 2008.
26. Haidar y col. Evaluation of a scaling approach for the bioequivalence of highly variable drugs. *The AAPS Journal* 10(3):450-454, 2008.
27. Krauss GL. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol* 70:221-228, 2011.
28. Alvano SA. Factores a considerar en la elección de una medicación antidepressiva. Conceptos farmacológicos. En: Alvano SA. *Trastornos depresivos y de ansiedad: aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*, 1ª. ed., Buenos Aires, Scien, pp. 99-116, 2010.





**SIIC, Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica,  
Consejo superior**  
Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR), Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901.

Título y publicación originales: Medicina basada en la evidencia. Su aplicación en medicamentos y en las pautas de tratamiento del trastorno bipolar. Primera parte. Claves de Farmacología Clínica 2(1):3-9, Oct 2013. Claves de Farmacología Clínica, Suplemento de Salud(i)Ciencia, es una publicación de SIIC. El contenido de Claves de Farmacología Clínica es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.  
Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723.