
¿LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN ARGENTINA NOS DAN SUFICIENTE GARANTÍA TERAPÉUTICA?

Dr. Rafael Porcile

Director científico del Centro de Investigación y Prevención de Enfermedades
Cardiovasculares. CIPREC.

Director del departamento de cardiología de la Universidad Abierta Interamericana. UAI.

Los conceptos de medicamento genérico, medicamento similar, producto multifuente y producto bioequivalente, aunque relacionados, no son equivalentes. El medicamento genérico contiene el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica que el producto de referencia y debe cumplir los requisitos regulatorios establecidos. El medicamento similar comparte características esenciales con otro producto, pero su definición y exigencias pueden variar según la legislación. El producto multifuente puede ser fabricado por diferentes laboratorios y comercializarse como alternativa al producto innovador. Finalmente, un producto bioequivalente es aquel que ha demostrado, mediante estudios farmacocinéticos apropiados, una biodisponibilidad comparable respecto del medicamento de referencia.

¿La demostración de bioequivalencia constituye una garantía suficiente para asumir la equivalencia terapéutica y, por ende, justificar la intercambiabilidad entre medicamentos?

La confusión entre medicamento genérico, medicamento similar, producto multifuente y producto bioequivalente. Esta confusión no sólo afecta la comunicación científica, sino que puede disminuir la confianza de pacientes y profesionales hacia medicamentos que han demostrado cumplir estándares regulatorios rigurosos.

Biodisponibilidad, bioequivalencia, equivalencia farmacéutica, equivalencia terapéutica e intercambiabilidad representan niveles distintos de evaluación científica y no deben interpretarse como sinónimos. La falta de precisión conceptual constituye una de las principales causas de confusión entre médicos, farmacéuticos, pacientes e incluso responsables de políticas sanitarias. Esta aclaración conceptual no es simplemente una discusión semántica; tiene profundas implicancias clínicas, regulatorias y éticas, ya que condiciona decisiones terapéuticas que afectan diariamente a millones de pacientes.

Dos formulaciones farmacéuticas administradas en igual dosis producen concentraciones plasmáticas comparables, evaluadas mediante parámetros como la concentración máxima (C_{max}), el área bajo la curva (AUC) y el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}). Estos indicadores reflejan la velocidad y magnitud con que el principio activo alcanza la circulación sistémica, constituyendo un excelente marcador indirecto del comportamiento farmacológico del medicamento. Sin embargo, dichos parámetros no constituyen una medición directa del efecto terapéutico ni de la seguridad clínica.

Esta observación conduce al núcleo del debate científico desarrollado en la investigación. Durante las últimas cuatro décadas, la farmacología regulatoria ha aceptado el paradigma según el cual concentraciones plasmáticas semejantes implican respuestas clínicas similares. Sobre este supuesto se construyó gran parte de la regulación internacional de medicamentos genéricos y multifuentes. La experiencia acumulada demuestra que dicho paradigma funciona adecuadamente para la inmensa mayoría de los medicamentos de síntesis química administrados por vía oral. Esta relación constituye una inferencia científica y no una demostración clínica directa. En consecuencia, la bioequivalencia permite asumir una elevada probabilidad de equivalencia terapéutica, pero no la demuestra de forma absoluta.

Este razonamiento adquiere especial importancia cuando se analizan medicamentos de alto riesgo sanitario o de ventana terapéutica estrecha. En estos fármacos, pequeñas variaciones en la biodisponibilidad pueden traducirse en diferencias clínicas relevantes,

incrementando el riesgo de fracaso terapéutico o toxicidad. Estos medicamentos motivaron la implementación progresiva de los programas de bioequivalencia en Argentina y en numerosos países, buscando reducir la incertidumbre farmacoterapéutica. Incluso en estos escenarios la evidencia farmacocinética debe interpretarse con prudencia, especialmente cuando la sustitución involucra pacientes clínicamente inestables o patologías en las que el margen terapéutico resulta extremadamente reducido.

Desde una perspectiva metodológica, la investigación presenta una fortaleza significativa al comparar las principales agencias regulatorias internacionales. La revisión de los lineamientos establecidos por la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Health Canada, la Organización Mundial de la Salud y la ANMAT permite identificar tanto las coincidencias como las diferencias existentes respecto del concepto de intercambiabilidad. Si bien todas estas instituciones consideran la bioequivalencia un requisito esencial para autorizar medicamentos multifuentes, no todas interpretan del mismo modo las implicancias clínicas de dicha demostración.

Particular interés reviste el análisis histórico de la normativa argentina. La tesis reconstruye la evolución de la legislación farmacéutica desde la Ley 16.463 y la creación de la ANMAT hasta el desarrollo progresivo del Programa Nacional de Bioequivalencia iniciado en 1999. La incorporación de estudios de bioequivalencia respondió tanto a necesidades científicas como a transformaciones económicas y sanitarias destinadas a ampliar el acceso a medicamentos seguros y eficaces. La implementación gradual según el riesgo sanitario del principio activo refleja una estrategia regulatoria basada en la priorización del beneficio clínico y la protección de la población.

La intercambiabilidad constituye un acto médico y farmacéutico, más que una simple consecuencia automática de un estudio farmacocinético. Esta distinción resulta fundamental. La decisión de sustituir un medicamento por otro involucra variables clínicas individuales, características del paciente, contexto asistencial, adherencia terapéutica,

estabilidad de la enfermedad y perfil de riesgo del principio activo. En consecuencia, la bioequivalencia representa una condición necesaria para la intercambiabilidad, pero la decisión final debe integrarse dentro del juicio clínico y del marco regulatorio correspondiente.

Durante los últimos años, la creciente disponibilidad de registros electrónicos de salud, bases de datos poblacionales y estudios de Real World Evidence ha permitido complementar la información derivada de los ensayos clínicos tradicionales.

El desarrollo de productos biológicos y biosimilares ha modificado sustancialmente la discusión sobre intercambiabilidad. A diferencia de las pequeñas moléculas químicas, los medicamentos biológicos presentan una complejidad estructural considerablemente mayor y requieren estrategias regulatorias específicas.

Los medicamentos multifuentes constituyen una herramienta indispensable para mejorar el acceso a tratamientos, promover la competencia entre fabricantes y reducir los costos farmacéuticos. Sin embargo, el ahorro económico nunca debe interpretarse como un objetivo independiente de la calidad científica. La confianza de la población depende de que las autoridades regulatorias mantengan procedimientos transparentes, metodológicamente sólidos y permanentemente actualizados. La bioequivalencia ha demostrado ser una estrategia eficaz para garantizar la calidad farmacoterapéutica, pero debe complementarse con programas robustos de farmacovigilancia, seguimiento poscomercialización y evaluación continua de la seguridad.

La bioequivalencia no pretende reemplazar los ensayos clínicos de eficacia, sino constituir un método validado para inferir, con elevada probabilidad, un comportamiento farmacocinético equivalente entre productos que contienen el mismo principio activo.

Ningún estudio aislado puede responder por sí solo a todas las dimensiones de eficacia, seguridad e intercambiabilidad de un medicamento. La verdadera fortaleza de los sistemas regulatorios contemporáneos reside en integrar diferentes niveles de evidencia:

calidad farmacéutica, equivalencia farmacéutica, bioequivalencia, farmacocinética, farmacodinamia, farmacovigilancia y experiencia clínica acumulada. Solo mediante esta visión integral es posible alcanzar un equilibrio adecuado entre innovación, accesibilidad y seguridad del paciente.

El desafío futuro no consistirá en sustituir los estudios de bioequivalencia, sino en fortalecerlos mediante la incorporación de evidencia clínica, farmacovigilancia activa, estudios del mundo real y estrategias regulatorias adaptadas a medicamentos cada vez más complejos. Solo así será posible preservar simultáneamente la confianza de profesionales y pacientes, promover el acceso equitativo a tratamientos de calidad y consolidar una política farmacéutica basada en la mejor evidencia científica disponible.