

Demostración de la bioequivalencia clínica de Teldane® y Feliberal mediante un bioensayo con reto de histamina intradérmica en voluntarios sanos

Jorge E. Herrera Abarca*♦ Julián E. Villarreal**♦ Fernando Alanís Espinoza*♦ Jaime Carranza Madrigal*♦ Fortino Chávez Madrigal*♦ Rocío Lara Madrigal*

Resumen

Para demostrar la bioequivalencia de dos formulaciones de Terfenadina, se diseñó un estudio de equivalencia clínica, en el que se evaluó la eficacia del antihistamínico en la prevención de la respuesta por reto con histamina intradérmica en 12 voluntarios sanos, en un modelo doble ciego, cruzado, por bloques de tratamiento asignados aleatoriamente y durante siete días. Se determinó la respuesta dérmica de concentraciones de histamina de 0, 1, 2, 5 y 10 mcg, mediante la medición de las ronchas provocadas tras su inyección en la región deltoidea, esto se hizo de control, una hora después de la primera dosis y 11 horas después de la segunda y la última dosis de cada tratamiento. Los resultados obtenidos demostraron semejanza en cuanto a latencia, magnitud y duración del efecto protector al reto histamínico con ambas formulaciones, esto comprueba su equivalencia clínica y sugiere similar biodisponibilidad.

Palabras clave: Terfenadina, bioequivalencia, histamina, reto histamínico, antihistamínico.

Summary

To demonstrate the bioequivalence of two terfenadine formulations, a clinical-equivalence trial was performed. The antihistaminic's ability to prevent the response to intradermic histaminic challenge was herein assessed. Twelve healthy volunteers underwent a randomized, double blind, cross over trial with seven-day treatments. Dermic response to histamine concentrations of 0, 1, 2, 5 and 10 mcg was determined by measuring the wheal produced on the deltoid area. Measurements were made 72 hours prior to terfenadine administration, 1 hour after the first dose and 11 hours after second and last doses of each treatment. Both formulations showed the same latency, extent and duration in protective effect against histaminic challenge. This confirms the clinical equivalence of the two formulations and suggests that they have a similar bioavailability.

Key words: Terfenadine, Bioequivalence, Histamine, Histaminic challenge, Antihistamine.

Introducción

Se propone que el Feliberal es equivalente químico del Teldane®, cuyo principio activo es la terfenadina, un antagonista competitivo de los receptores H_1 de histamina, caracterizado por su potencia y mínimo efecto sedante.¹ Tal propuesta implica que por definición, ambos productos contienen cantidades idénticas del mismo principio activo, la misma forma de dosificación y que cumplen con las especificaciones fisicoquímicas correspondientes.² La demostración de ello, en la perspectiva de que el equivalente químico sea necesariamente igual que el equivalente terapéutico,^{2,3} requiere entre otras cosas, un estudio de biodisponibilidad, que es de alto

costo y poco factible de desarrollar en nuestro medio, ya que en dosis terapéuticas, los niveles en sangre de terfenadina están en el orden de nanogramos.⁴ Una alternativa es demostrar que ambos productos tienen equivalencia clínica, es decir, que producen el mismo efecto terapéutico.²

El objetivo de este estudio es demostrar la equivalencia clínica del Feliberal con el compuesto de referencia Teldane®, a través de un bioensayo con reto de histamina intradérmica (ID) en voluntarios sanos. El resultado esperado es que ambos productos tengan la misma efectividad para disminuir la respuesta local a la aplicación de histamina ID.

Trabajo de ingreso del doctor Jorge E. Herrera Abarca, leído el 20 de abril de 1994.

*Académico numerario. Departamento de Investigación Clínica y Biomédica (DICB) del Hospital General "Dr. Miguel Silva", Morelia, Michoacán.

**Departamento de Farmacología y Toxicología, Sección de Terapéutica Experimental, Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), México, Distrito Federal.

Material y métodos

Sujetos

Doce voluntarios, seis hombres y seis mujeres, con una edad de 24.3 ± 1 (promedio) rango 19-32, peso de 55.6 ± 1.3 kg, talla de 163 ± 2 cm, clínicamente sanos y que aceptaron por escrito su participación en el estudio.

Tratamientos

Teldane 60 mg cada 12 horas por vía oral durante 7 días, Feliberal en similar presentación, dosis, vía de administración y duración. Los tratamientos se asignaron en forma aleatoria en un diseño cruzado, por bloques, en condiciones doble ciego y con una semana de lavado farmacológico entre ellos.

Procedimiento

Se realizó un reto de control con histamina ID, aplicada con jeringa para insulina, a concentraciones de cero, uno, dos, cinco y 10 mcg diluidas en 0.05 ml de solución salina. Las inyecciones se hicieron en la región deltoidea, con separación de tres cm formando un rombo en el cual el ángulo superior correspondió a la concentración de un mcg, el ángulo izquierdo a dos mcg, el derecho a cinco mcg, el ángulo inferior a 10 mcg y en el centro se aplicó solamente solución salina (0 mcg). Se midieron con un compás de puntas finas y un vernier, los ejes mayor y menor de cada roncha a los 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos posteriores al reto con histamina, para determinar el área de la roncha expresada en centímetros cuadrados (cm^2). A las 72 horas del reto control, los voluntarios fueron hospitalizados desde un día previo a la primera administración del antihistamínico, la cual se realizó a las 8:00 horas am, previo ayuno mínimo de 10 horas; se repitieron el reto con histamina una hora después de la primera dosis, y las mediciones de las ronchas en los tiempos mencionados. La segunda dosis se administró a las 20:00 horas y se mantuvo la hospitalización de los voluntarios hasta el día siguiente, en el cual, una hora antes de la tercera dosis se repitieron el reto con histamina y las mediciones, y tras cuatro horas de vigilancia se egresó a los sujetos participantes. Durante el resto de la semana los voluntarios acudieron cada 12 horas a recibir su dosis de tratamiento de acuerdo al protocolo establecido y, finalmente los sujetos fueron internados previamente a la decimocuarta y última dosis de terfenadina (20:00 horas), y a las 11 horas de esta última administración, se realizó otro reto con histamina con aplicaciones y mediciones similares a las descritas. Los sujetos fueron dados de alta y tras siete días de lavado se cruzaron los tratamientos y se recibieron las mismas condiciones experimentales. Se registraron a lo largo del estudio los efectos objetivos indeseables y se determinaron su latencia, duración e intensidad.

Análisis estadístico

Se calculó el Área Sobre la Curva del curso temporal de la respuesta a las diferentes concentraciones de histamina, a lo

largo del reto histamínico de control. Así mismo se calculó al Área Bajo la Curva de las dimensiones de las ronchas provocadas tras el reto con histamina, bajo la influencia de los tratamientos, respecto a los valores obtenidos de control. Para determinar la significancia estadística se realizó prueba de "t" de Student pareada² para comparar dichas áreas en los diferentes tiempos de evaluación con las diferentes concentraciones de histamina, así como también el Área Bajo la Curva global obtenida a lo largo del tiempo de evaluación con las diferentes dosis histamínicas. Se compararon los valores obtenidos con ambos tratamientos entre sí, y contra los datos del reto de control.

Resultados

La Figura 1 ejemplifica la respuesta inducida por el reto de histamina ID. El curso temporal del tamaño de la roncha provocada como consecuencia de la inyección de histamina se muestra en la Figura 2, en la que además, es evidente la relación dosis-respuesta. Este comportamiento permite hacer un análisis parcial de cada tiempo de evaluación del efecto de los tratamientos, que no se incluye por la cantidad de figuras que se requieren para tal fin. Por ello se elige el análisis global representado a través del área sobre la curva calculada para cada serie de datos. En la Figura 3 se incluyen las comparaciones del área sobre la curva de control contra los tratamientos para las tres sesiones experimentales. Cada curva es el valor medio de 12 sujetos y el error estándar correspondiente.

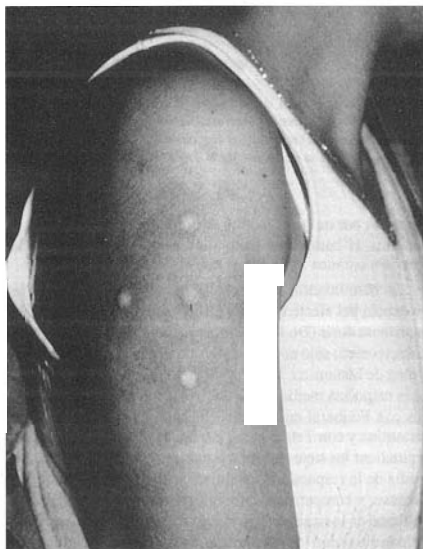


Figura 1. Sitio de la inyección de la histamina y magnitud de la respuesta después de 15 minutos del reto.

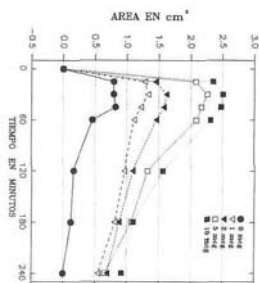


Figura 2. Curso temporal de la magnitud de la roncha inducida por la inyección intradérmica de solución salina o histamina.

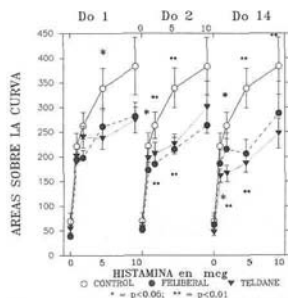


Figura 3. Comparación de la magnitud del efecto de Feliberal y Teldane sobre la respuesta control a histamina (los asteriscos de la parte superior corresponden a las diferencias significativas con Feliberal, y los de la parte inferior al Teldane).

Destacan por un lado, la gran variabilidad de la respuesta, y por otro, el comportamiento similar de la reducción de la reacción cutánea a histamina con Feliberal y con Teldane.

La disminución de la respuesta a histamina ID es la evidencia del efecto antihistamínico que está presente desde la primera dosis (Do 1), sin embargo, por la gran variabilidad el decremento sólo es significativo con Feliberal en el reto con 5 mcg de histamina. En el siguiente reto (Do 2) la reducción de la respuesta media es mayor y los cambios son significativos con Feliberal en los retos con uno, dos y cinco mcg de histamina y con Teldane con 2 y 5 mcg. Con la última dosis al finalizar los siete días de tratamiento (Do 14) la reducción media de la respuesta a histamina es ligeramente mayor con Teldane, y comparada contra el control, es significativa con Feliberal en los retos de dos, cinco y 10 mcg, mientras que con Teldane lo es con los retos de uno, dos y cinco mcg. En ningún

caso se observaron diferencias significativas entre 105 tratamientos.

El efecto subjetivo descrito por los voluntarios fue la sedación. Cuatro casos con Teldane y tres con Feliberal. Todos ellos reportados entre el segundo y tercer día de tratamiento, de intensidad leve, pero persistente entre uno y cinco días.

Discusión

La respuesta a la histamina guarda una relación dosis-dependiente que permite explorar la potencia de los antihistamínicos o el comportamiento del antagonismo,⁶ pero al desconocer los valores de la concentración plasmática de terfenadina no es posible establecer una correlación de ésta con la respuesta clínica. Por otra parte, una equivalencia química de dos productos, no garantiza similar efecto clínico, ya que se conoce que puede haber diferencias en la biodisponibilidad de los mismos. En este sentido, el encontrar una equivalencia clínica sugiere una semejanza mayor en la disponibilidad biológica de compuestos químicamente similares.

Con el modelo empleado se demuestra el efecto antihistamínico de ambas formulaciones de terfenadina, efecto que es más evidente con las concentraciones de dos y cinco mcg del agente de reto. Aunque el decremento también se observa con uno y 10 mcg, estos no son significativos, en el caso de la dosis menor quizá porque el tamaño de la roncha alcanzado con esta concentración, no alcanza a superar la influencia de la variabilidad de la respuesta que existe entre los sujetos participantes, situación que ya no se observa con los dos niveles de dosis siguientes, en los que el tamaño de la roncha es mayor y permite una discriminación significativa del efecto antihistamínico, en el caso de 10 mcg la falta de significancia puede deberse a que la concentración de terfenadina es insuficiente para contrarrestar el efecto de histamina y la variabilidad interindividual de la respuesta al reto.

Feliberal reduce la respuesta a histamina, la magnitud y comportamiento de esta reducción son similares a las observadas con Teldane, y aunque en algunos casos hay diferencias en la significancia de la respuesta al reto con uno o 10 mcg de histamina con respecto al control, no existe diferencia en la magnitud de la reducción entre ambos tratamientos. Esto demuestra que ambos productos tienen la misma efectividad clínica y por lo tanto son bioequivalentes. Condición que se refuerza con la frecuencia e intensidad observada de la sedación como efecto indeseable. Los resultados obtenidos, de similitud en el efecto de reducción de la respuesta al reto de histamina ID, confirman que hay bioequivalencia clínica entre Feliberal y Teldane, lo que sugiere una similar biodisponibilidad y se demuestra la factibilidad y credibilidad de este tipo de bioensayos como una alternativa y/o un complemento de los estudios analíticos.

Referencias

1. Woodward J.K., Munro N.L. Terfenadine, the first nonsedating antihistamine. *Arzneim Forsch Drug Res* 1982;32:1154.
2. Martin E.W. *Hazards of Medication*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Toronto, 1971. 22.
3. Melmon K.L., Morrelli H.F. *Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics*. 2nd. ed. New York. MacMillan Publishing Co. 1978:5.
4. Cheng H.C., Woodward, J.K. A kinetic study of antihistaminic effect of terfenadine. *Arzneim Forsch Drug Res* 1982;32:1160.
5. Wayne W.D. *Biostatística, Base para el análisis de las ciencias de la salud*. 1a. ed. México. Editorial Limusa, 1983.
6. Goldstein A., Aronow L., Kalman S.M. *Principles of Drug Action, The Basis of Pharmacology*. 1st. ed. New York. Hoeber Medical Division-Harper & Row, Publishers. 1969: 738.

Comentario

Enrique Hong*

El trabajo titulado "Demostración de la bioequivalencia clínica de Teldane y Feliberal mediante un bioensayo con reto de histamina en voluntarios sanos" representa una actividad casi olvidada en nuestros días: el bioensayo realizado en el hombre. Para entender más claramente el objeto del trabajo, cabe comentar que en los países desarrollados, cada vez que se pretende introducir en la terapéutica una nueva marca de un medicamento ya conocido (al cual se le denomina genérico) es necesario demostrar que dicha formulación farmacéutica es tan efectiva como el medicamento innovador (o sea, la primera formulación del mismo principio activo). Esto se puede lograr en dos formas diferentes: la primera es realizar estudios clínicos en un gran número de pacientes que sufren de la enfermedad que se pretende curar, con todo el rigor científico suficiente para garantizar que efectivamente tanto el medicamento innovador como el genérico poseen las mismas propiedades terapéuticas y son por lo tanto equivalentes y pueden usarse indistintamente. Aunque esta forma de demostrar la equivalencia puede ser la que provee de mayor certeza, es ciertamente difícil, muy costosa y requiere de mucho tiempo para realizarla. La otra posibilidad para demostrar que dos formulaciones tienen la misma utilidad terapéutica es medir los niveles plasmáticos o sanguíneos a diversos intervalos después de la administración de los medicamentos, habitualmente durante un período de por lo menos tres vidas medias del principio activo, utilizando generalmente voluntarios sanos que son sometidos a las dos formulaciones, con un intervalo mayor de cinco vidas medias en un diseño cruzado.

Con los datos obtenidos en dicho estudio se puede calcular la concentración máxima y el área bajo la curva durante el período observado. Posteriormente se utiliza una prueba estadística de intervalos de confianza (como la de Westlake) y los dos medicamentos se consideran bioequivalentes cuando

la variación calculada queda comprendida entre 80 y 125 por ciento. Aunque este tipo de estudios pudiera parecer complicado, habitualmente se puede realizar en un período relativamente breve y el costo es mucho menor que el necesario para demostrar equivalencia terapéutica en pacientes, puesto que en el último caso, el número de pacientes tendría que ser muy grande. Sin embargo, existen algunos casos en los que por diversos motivos no es posible realizar la medición cuantitativa del principio activo del medicamento o de su metabolito principal. En esos casos, tanto las farmacopeas, como la mayoría de las autoridades del sector salud aceptan que los estudios de bioequivalencia pueden basarse en la medición de un efecto fisiológico medido en forma de bioensayo. En el trabajo presente, el doctor Herrera nos describe la utilización de la reacción dérmica a la histamina para poder evaluar la actividad farmacológica de la terfenadina, un antihistamínico H_1 , y después de examinar los datos estadísticamente, concluye que ambas formulaciones, el Teldane y el Feliberal son bioequivalentes. Quisiera enfatizar que el trabajo que nos describe en esta ocasión el doctor Herrera lo ubica perfectamente, ya que permite darnos cuenta que es un médico con gran interés en la investigación pragmática y es de los pocos farmacólogos clínicos que tienen la acuciosidad de realizar un bioensayo con el suficiente rigor científico para poder obtener resultados válidos. Deseo comentar adicionalmente que el trabajo presente no es el primero de este tipo que realiza el doctor Herrera, sino que viene a sumarse a una larga lista de investigaciones realizadas por él mismo en diferentes sitios, tanto relacionadas con investigación básica, como con investigación clínica.

Por último, sólo me queda felicitar sinceramente al doctor Herrera por la presentación de este interesante trabajo de ingreso y desearle el mayor de los éxitos dentro de nuestra corporación.

* Académico numerario.

Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.