

# Estudio del efecto antiinflamatorio de un corticosteroide tópico: marca reconocida versus genéricos

Juan Pablo Castanedo-Cázares,\* Judith Quistián-Hernández,\* Bertha Torres-Alvarez,\*  
Antonio Torres-Ruvalcaba,\*\* Benjamín Moncada,\*\*

Recepción: 25 de agosto de 2000

aceptación: 27 de octubre de 2000

## Resumen

*El mercado de los medicamentos genéricos se encuentra en un proceso de expansión en nuestro país. Existen en el comercio nacional diversos corticosteroides genéricos tópicos, solos o combinados, de los cuales se desconoce si su eficacia clínica es similar a los de marca reconocida. Usando como modelo al acetónido de fluocinolona, el propósito del estudio fue valorar su efecto antiinflamatorio en diversas presentaciones. Se realizó un estudio doble ciego-vehículo controlado. Se produjo irritación con lauril sulfato de sodio al 10% a veinte voluntarios sanos en cinco sitios del antebrazo. Sobre el mismo sitio se aplicaron durante cuatro días los compuestos a evaluar con lecturas del grado de inflamación al segundo y cuarto día mediante una escala visual de irritación. El análisis de los resultados mostró que aunque uno de los medicamentos genéricos es hasta 80% más económico, no alcanzó la eficacia que los demás compuestos evaluados mostraron. Esto merece consideración conforme surjan otras formulaciones de corticosteroides genéricos más potentes en el mercado mexicano.*

**Palabras clave:** Corticosteroides tópicos, medicamentos genéricos, lauril sulfato de sodio, fluocinolona

## Summary

*In Mexico, the generic drug market is growing. Regarding topical corticosteroids, there are several preparations on the local market but their clinical efficacy has not been assessed in relation with the original brand name. Using as a model the fluocinolone acetonide cream, the purpose of this study was to evaluate the antiinflammatory effect of different preparations. A double-blind, vehicle-control essay was conducted causing irritation on five sites of the volar aspect of the forearm in twenty healthy volunteers using 10% aqueous sodium lauryl sulfate. On the same part of the forearm, the formulations tested were applied for a period of 4 days with visual score irritation readings at days 2 and 4. The analysis of the results showed that although one of the generic drugs is 80% less expensive than the brand-name medication, the clinical response was not as good as the other preparations. This deserves consideration, as newer and more potent generic corticosteroids will be available on the Mexican market.*

**Key words:** Topical corticosteroids, generic drugs, sodium lauryl sulfate, fluocinolone

\*Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". San Luis Potosí, S.L.P.

\*\*Departamento de Medicina Social. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Benjamín Moncada. Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Venustiano Carranza No. 2405. Colonia Los Filtros. 78210. San Luis Potosí, S.L.P. México.

## Introducción

En 1998 se propusieron ciertas modificaciones oficiales que impulsaron el mercado de los medicamentos genéricos;<sup>1</sup> con esto se pretendió lograr una reducción en el costo de ciertos compuestos ante una supuesta eficacia terapéutica comparable.<sup>2</sup> Siendo los corticosteroides tópicos los fármacos más prescritos en dermatología, es muy probable que esta tendencia modifique la forma de prescribir en nuestra especialidad. La norma oficial mexicana NOMEM-003-SSAI-1998 establece las directrices a las que deben someterse los medicamentos genéricos intercambiables, sin embargo no considera el área de los medicamentos para su uso tópico.<sup>1</sup> El acetánido de fluocinolona a 0.01% es un corticosteroide fluorinado de baja potencia<sup>4</sup> cuyo uso se encuentra muy difundido en México. Hasta junio del año dos mil, la crema de fluocinolona al 0.01% era la única presentación existente en el mercado tanto en formulaciones genéricas como originales, que pudían ser sometidas a una evaluación que determinara si la respuesta clínica de estos compuestos equivalentes era similar a la de los productos de marca reconocida. La eficacia de un corticosteroide se relaciona con cuatro propiedades: efecto vasoconstrictor, antiproliferativo, inmunosupresor y antiinflamatorio.<sup>4</sup> Aunque la determinación del efecto vasoconstrictor generalmente correlaciona con el antiinflamatorio prediciendo la potencia,<sup>5</sup> dicha propiedad no siempre coincide con el efecto clínico.<sup>6,7</sup> De manera alterna, existen otros ensayos desarrollados para comparar la eficacia clínica de distintos compuestos, algunos de ellos son el modelo utilizado en psoriasis,<sup>7</sup> o la supresión de eritema y/o edema después de inducir inflamación experimentalmente.<sup>3,8-10</sup>

## Material y métodos

En una primera fase del estudio se realizó un escrutinio a 74 voluntarios sanos a fin de determinar la positividad a la prueba del parche con lauril sulfato de sodio (LSS) en solución acuosa a 5%. El LSS es un surfactante de referencia apropiado para realizar estudios de irritación cutánea debido a su capacidad para desorganizar la función de barrera de la epidermis.<sup>11</sup> De 23 individuos positi-

vos, 20 aceptaron participar en el estudio (ocho hombres, 12 mujeres), la edad promedio fue de 26 años (rango 20-56 años). Los criterios de exclusión fueron historia de dermatitis presente o previa en los sitios a evaluar, haber recibido corticosteroides tópicos o sistémicos en los últimos dos meses y alergia conocida a la fluocinolona.

Sobre la porción ventral del antebrazo derecho se aplicaron cinco cámaras de Finn de 12 mm de diámetro (Epitest, Oly, Finlandia) con 10 µL de LSS al 10% (Sigma, USA) en papel filtro durante 22 horas.<sup>12</sup> Posteriormente, sobre cada uno de los sitios irritados se aplicó en oclusión bajo las mismas cámaras de Finn, 1 µg de fluocinolona contenido en 10 mg de cada uno de los siguientes medicamentos: Marca líder (Synalar, Syntex), marca reconocida (Flucidar, Darier), genérico distribuido por el sector salud (Fusalar, Fustery), similar intercambiable (Fluomex, Precimex), así como un vehículo control de aspecto similar a los anteriores. Con anterioridad, uno de los autores (MB) hizo el cegamiento recolocando los compuestos en diferentes recipientes asignándoles un número. Previa aleatorización, se aplicaron diariamente en el área irritada asignada con el número del uno al cinco durante cuatro días por uno de los investigadores (QHJ). Un segundo observador (CCJP) registró el grado de inflamación al segundo y cuarto día, período en el que se obtiene el grado máximo de irritación con el LSS.<sup>13-15</sup> Para registrar la calidad de la irritación se utilizó la escala visual de Frosch y

### Cuadro I. Escala visual (Frosch y Kligman)

#### Eritema

- 1 Discreto, moteado o difuso
- 2 Moderado uniforme
- 3 Intenso
- 4 Intenso más edema

#### Descamación

- 1 Fina
- 2 Moderada
- 3 Severa con grandes escamas

#### Fisuras

- 1 Grietas finas
- 2 Fisuras únicas o múltiples
- 3 Grietas amplias con hemorragia o exudación

Kligman<sup>16</sup> (Cuadro I). Esta escala determina tres variables: eritema, escama y fisura. Tiene un puntaje mínimo de cero y máximo de 10. El grado de inflamación que la escala reconoce correlaciona directamente con métodos mas precisos de medición como son la colorimetría, la pérdida transepidermica de agua y la flujometría con laser doppler.<sup>9-11,15,17</sup> Subsecuentemente se analizaron las puntuaciones mediante la prueba de Friedman con ajuste de probabilidad para comparaciones múltiples.<sup>18</sup>

## Resultados

Los resultados obtenidos al segundo día mostraron que el promedio de las 20 muestras para el control fue de 5.25, 3.0 para Synalar (Syntex), 3.35 para Flucidar (Darier), 3.05 para Fusalar (Fustery), y 4.4 para Fluomex (Precimex). Al comparar los puntajes del control con respecto a los medicamentos evaluados, sólo el medicamento Fluomex (Precimex) no había mostrado una diferencia estadística significativa; es decir, el grado de inflamación en su área evaluada era muy superior al de los otros medicamentos ( $p > 0.05$ ) (Figura 1). La recolección de datos al cuarto día, mostró un promedio de 5.65 para el control, 3.05 para Synalar (Syntex), 3.30 para Flucidar (Darier), 3.45 para Fusalar (Fustery), y 4.45 para Fluomex (Precimex). Al comparar la calificación del control con respecto a

los medicamentos, el Fluomex (Precimex) continuaba presentando un mayor grado de inflamación, lo cual no fue estadísticamente significativo respecto al control. ( $p > 0.05$ ). Los demás medicamentos continuaron mostrando una diferencia estadística significativa (Figura 2). Al comparar los medicamentos Flucidar (Darier), Fusalar (Fustery), y Synalar (Syntex) entre ellos mismos, tanto al segundo como al cuarto día, no se encontró diferencia alguna en el grado de inflamación.

## Discusión

El mercado de los medicamentos genéricos se encuentra en un proceso de expansión en nuestro país. Existen en el comercio nacional diversos corticosteroides genéricos tópicos solos o combinados de los cuales se desconoce si su eficacia clínica es similar a la de los de las marcas reconocidas. Estudios en otros países han demostrado que las formulaciones genéricas varían en actividad entre ellas mismas y son diferentes a la marca registrada.<sup>19-21</sup> El presente estudio evaluó la respuesta antiinflamatoria de un mismo compuesto en diversas presentaciones ante una irritación inducida experimentalmente, con el fin de determinar si su eficacia era similar. Los hallazgos encontrados muestran que tres de los compuestos evaluados fueron capaces de disminuir el grado de inflamación

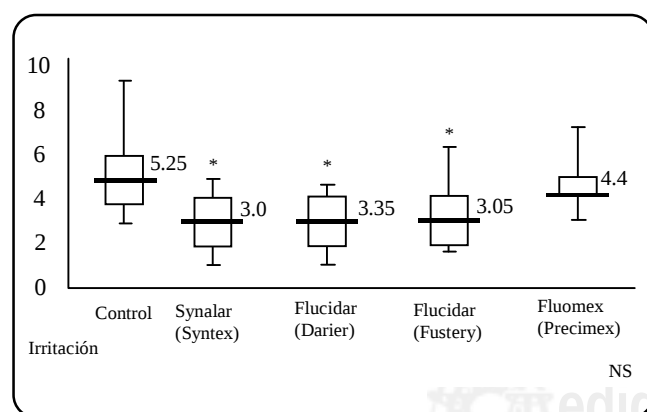


Figura 1. Respuesta antiinflamatoria (2° día). La gráfica muestra la distribución de los puntajes de los compuestos evaluados. La diferencia entre el control y el compuesto Fluomex no fue significativa (NS). En el resto fueron significativas (\* $p=0.005$ ).

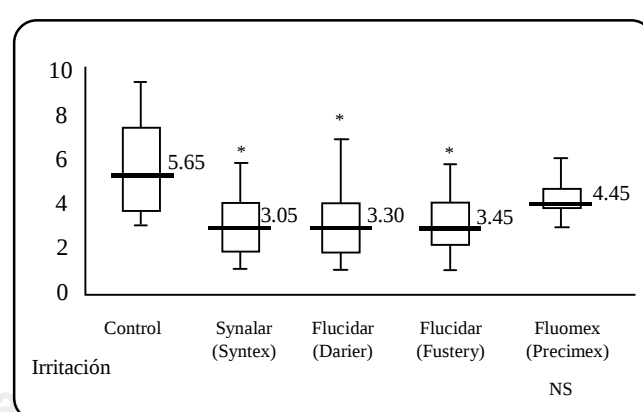


Figura 2. Respuesta antiinflamatoria (4° día). La gráfica muestra la distribución de los puntajes de los compuestos evaluados. La diferencia entre el control y el compuesto Fluomex no fue significativa (NS). En el resto fueron significativas (\* $p=0.005$ ).

con respecto a un control inactivo. Sin embargo, un medicamento genérico ensayado (Fluomex) no alcanzó la misma eficacia que los demás. La actividad del medicamento genérico que distribuye el sector salud y la del medicamento de marca reconocida no original (Flucidar) fue similar a la del medicamento original (Synalar). Al hacer un análisis del costo de los medicamentos comercializados en el mercado nacional encontramos que el gramo de Fluomex es de \$0.3 pesos, del Flucidar es de \$0.6 pesos, y del Synalar de \$1.7 pesos. Es decir, es posible encontrar reducciones en el costo de hasta un 65% con respecto al medicamento original con resultados clínicos similares como en el caso del medicamento Flucidar (Darier), o reducciones de hasta un 80% pero con una respuesta subóptima como en el caso del medicamento Fluomex (Precimex). Como conclusión, podemos atestiguar que aunque el precio de dichas formulaciones se abate considerablemente, la sustitución genérica puede manifestar una respuesta clínica menos satisfactoria que la de la marca original. Esto es motivo de reflexiones conforme surjan otras formulaciones de corticosteroides más potentes en el mercado de los genéricos en nuestro país.

### *Deslinde de responsabilidades*

El presente estudio fue realizado con fondos del Servicio de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y del Hospital Central *Dr. Ignacio Morones Prieto*. No se recibieron aportes de terceras personas o compañía farmacéutica alguna.

### Referencias

1. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSAI-1998, medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados. Diario Oficial de la Federación, DXXX 18, 25 sept. México. 1998. p. 75-94.
2. **Palma-Aguirre JA.** Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y bioequivalencia. *Gac Med Mex* 1998;134:491-94.
3. **Guzzo CA, Lazarus GS, Werth VP.** Dermatological pharmacology. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 9<sup>th</sup> ed. New York, McGraw Hill; 1996. p. 1595.
4. **Baumann LS, Kerdel F.** Topical glucocorticoids. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999. p. 2714.
5. **Stoughton RB.** The vasoconstrictor assay in bioequivalence testing: practical concerns and recent developments. *Int J Dermatol* 1992;31(Suppl 1):26-8.
6. **Guin JD, Wallis MS, Walls R, Lehman PA, Franz TJ.** Quantitative vasoconstrictor assay for topical corticosteroids: the puzzling case of fluocinolone acetonide. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2 Pt 1):197-202.
7. **Cornell RC.** Clinical trials of topical corticosteroids in psoriasis: correlations with the vasoconstrictor assay. *Int J Dermatol* 1992 Oct;31(Suppl 1):38-40.
8. **Olsen EA.** Human test models for bioequivalence of topical corticosteroids: a review. *Int J Dermatol* 1992;31(Suppl 1):9-13.
9. **Ramsing DW, Agner T.** Efficacy of topical corticosteroids on irritant skin reactions. *Contact Dermatitis* 1995;32:293-97.
10. **Green C.** The effect of topically applied corticosteroid on irritant and allergic patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1996;35:331-33.
11. **Treffel P, Gabard B.** Measurement of sodium lauryl sulfate-induced skin irritation. *Acta Derm Venereol* 1996;76:341-3.
12. **Dahl MV, Roering MJ.** Sodium lauryl sulfate irritant patch tests. III. Evaporation of aqueous vehicle influences inflammatory response. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:477-9.
13. **Agner T, Serup J.** Skin reactions to irritants assessed by non-invasive bioengineering methods. *Contact Dermatitis* 1989;20:352-9.
14. **Basketter DA, Miettinen J, Lahti A.** Acute irritant reactivity to sodium lauryl sulfate in atopics and non-atopics. *Contact Dermatitis* 1998;38:253-7.
15. **Brasch J, Becker D, Effendy I.** Reproducibility of irritant patch test reactions to sodium lauryl sulfate in a double-blind placebo-controlled randomized study using clinical scoring. Results from a study group of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Contact Dermatitis* 1999;41:150-5.
16. **Frosch PJ, Kligman AM.** The soap chamber test. A new method for assessing the irritancy of soaps. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:673-682.
17. **Van Neste D, de Brouwer B.** Monitoring of skin response to sodium lauryl sulphate: clinical scores versus bioengineering methods. *Contact Dermatitis* 1992;27:151-6.
18. **Siegel S, Castellan NJ.** La prueba de Friedman. In: Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. 4<sup>th</sup> ed. México. D.F.: Editorial Trillas; 1995. p. 207.
19. **Kligman LH.** Rapid assay of the antiinflammatory activity of topical corticosteroids by inhibition of a UVA-induced neutrophil infiltration in hairless mouse skin. II. Assessment of name brand versus generic potency. *Acta Derm Venereol* 1994;74:18-19.
20. **Stoughton RB.** Are generic formulations equivalent to trade name topical glucocorticoids? *Arch Dermatol* 1987;123:1312-1314.
21. **Stoughton RB.** Are generic topical glucocorticoids equivalent to the brand name? *J Am Acad Dermatol* 1988;18:138-139.