

REVISIÓN CRÍTICA DE LOS CRITERIOS REGULATORIOS SOBRE BIOEQUIVALENCIA EN MEDICAMENTOS DE RIESGO SANITARIO

GUIDO PESCE

Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

E-mail: pesceg@yahoo.com

La presente carta tiene como propósito aportar una reflexión técnico-regulatoria sobre la “Guía para la solicitud de incorporación al listado de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) con requerimiento de Bioequivalencia”¹, publicada por ANMAT en 2021, y su relación con la Disposición (A.N.M.A.T) N° 3185/99².

Ambos documentos coinciden en la necesidad de establecer criterios que permitan identificar aquellos ingredientes farmacéuticos activos (IFA's) que, por sus propiedades farmacéutica, farmacológicas y clínicas, requieren estudios de bioequivalencia. Esta exigencia se establece a partir del concepto clave de “alto riesgo sanitario”, cuya definición, coincidente en la Guía de 2021 y en la Disposición (A.N.M.A.T) N° 3185/99, describe al IFA como aquel “con la probabilidad de producir la aparición de complicaciones de enfermedades amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves, cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentre dentro de la ventana terapéutica”.

No obstante, la Guía 2021 adopta un enfoque normativo distinto, al disponer que, para requerir estudios de bioequivalencia, un IFA debe ser previamente clasificado como de “alto riesgo sanitario” y, además, presentar al menos una de las características técnicas enumeradas en el documento. Aquí surge una dificultad conceptual: muchas de esas características enumeradas son, en realidad, manifestaciones clínicas o farmacocinéticas o farmacéuticas del mismo riesgo que pretende definirse. Así, por ejem-

plo: características como la escasa solubilidad del IFA, que dificulta su absorción y limita su exposición sistémica, constituye un factor que puede comprometer la eficacia terapéutica. Del mismo modo, una estrecha ventana terapéutica está implícitamente contenida en la propia definición de alto riesgo sanitario, al igual que una curva dosis-respuesta empinada, donde pequeñas variaciones en la concentración plasmática pueden traducirse en efectos clínicos graves. Las consecuencias clínicas graves ante sobredosificación o subdosificación, así como la necesidad de monitoreo de niveles plasmáticos, representan manifestaciones concretas del riesgo terapéutico asociado a una exposición sistémica no controlada, mientras que una farmacocinética no lineal puede conducir a exposiciones sistémicas impredecibles, con el consiguiente riesgo de efectos adversos clínicamente relevantes.

Sin embargo, todas estas características son requeridas en la Guía 2021 como condiciones adicionales para considerar la inclusión de un IFA al requerimiento de estudios de bioequivalencia, a pesar de que ya se encuentran contenidas en la definición misma de alto riesgo sanitario. Esta superposición conceptual genera ambigüedades, dificulta la interpretación técnica del documento y restringe de manera innecesaria la inclusión de IFAs, cuyo perfil farmacocinético o terapéutico justificaría plenamente la exigencia de estudios de bioequivalencia.

En términos normativos, la Disposición (A.N.M.A.T) N° 3185/99² resulta más clara y operativa. En ella, las características técnico-farma-

cológicas de los IFAs se presentan directamente como condiciones suficientes para exigir estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, sin necesidad de introducir una categoría intermedia como “alto riesgo sanitario”. En cambio, el nuevo esquema propuesto en la Guía 2021 genera una paradoja: si un IFA ya ha sido clasificado como de alto riesgo sanitario, es porque presenta una o más de las propiedades que, sin embargo, se exigen nuevamente como prueba adicional.

Por otro lado, el listado actual de IFAs con requerimiento de estudios de bioequivalencia³ continúa siendo limitado y no abarca adecuadamente el universo de IFAs con biodisponibilidad crítica, a pesar de su uso en condiciones clínicas de alto riesgo. Tal es el caso entre otros, de medicamentos como los antiarrítmicos o los agentes oncológicos orales, cuyas propiedades farmacocinéticas y márgenes terapéuticos estrechos exigen un control riguroso de la exposición plasmática para garantizar su eficacia

y seguridad. Asimismo, resulta indispensable que el enfoque regulatorio contemple la creciente incorporación de medicamentos complejos⁴, cuya estructura o tecnología influye directamente en la biodisponibilidad del principio activo.

Un aspecto particularmente paradójico de la Guía 2021 es que se asigna al laboratorio productor la responsabilidad de justificar, mediante documentación probatoria, si el IFA contenido en su producto farmacéutico puede ser clasificado como de “alto riesgo sanitario”. Esta delegación genera una ambigüedad normativa en el proceso regulatorio, al transferir al propio solicitante la decisión sobre si su producto debe estar sujeto a la exigencia de estudios de bioequivalencia. Sin embargo, es función indelegable del organismo regulador establecer, sobre bases técnico-científicas objetivas, cuáles IFAs requieren mayores exigencias de evaluación y control, a fin de garantizar que los medicamentos autorizados sean de calidad, seguros y eficaces.

Bibliografía

1. A.N.M.A.T: Guía para la solicitud de incorporación al listado de IFA's con requerimiento de Bioequivalencia. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_sobre_inclusion_para_bd-be_20-1-21.pdf; consultado junio 2025.
2. Disposición (A.N.M.A.T) N° 3158/99: Apruébense las recomendaciones técnicas contenidas en el documento “Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo”. En: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposicion-3185-1999-58457/actualizacion>; consultado junio 2025.
3. A.N.M.A.T: Listado de IFAs con obligatoriedad de realizar estudios de BD/BE con la normativa vigente. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_listado_de_ifas_con_obligatoriedad_de_realizar_marzo_2024.pdf; consultado junio 2025.
4. Food and Drug Administration: Classifying Approved New Drug Products and Drug-device Combination Products as Complex Products for Generic Development Purposes. En: <https://www.fda.gov/media/157675/download>; consultado junio 2025.