

“Estudio comparativo sobre la Bioequivalencia

de Amoxicilina - Clavulánico 875/125 mg de Laboratorios Leti S.A.V., administrados en dosis única frente a Amoxicilina - Clavulánico 875/125 mg de Laboratorios Glaxo Smith Kline (Augmentin®), en una población de voluntarios sanos”

Hugo Cohen¹, María González Yibirín²

¹ Cro Bio Solution, Av.Cordova 2625 5F Buenos Aires - Argentina.

²Laboratorios Leti S.A.V. Guarenas, Estado Miranda - Venezuela

Recibido: 20/02/2011

Aceptado: 30/03/2011

Resumen

Se realizó un estudio de bioequivalencia farmacocinética entre dos formulaciones de liberación inmediata amoxicilina/ácido clavulánico comprimidos de 875/125 mg de Laboratorios LETI, S.A.V (Genven®) frente al producto de referencia amoxicilina/ácido clavulánico (Augmentin®) tabletas de 875/125 mg de Laboratorios Glaxo Smith Kline, administrados en dosis única a la misma población de voluntarios sanos. Se determinaron los niveles de amoxicilina y ácido clavulánico a los tiempos: 0-20-40-60-80-100-120-150-180-240-300 y 360 minutos. Realizado en 12 voluntarios sanos.

La determinación de los niveles de la droga alcanzados por ambos comprimidos se realizó por un método de HPLC, acoplado a espectrometría de luz ultravioleta, específico sensible y validado.

Resultados:

Amoxicilina: Amoxicilina/ácido clavulánico comprimidos de 875/125 mg de Laboratorios LETI, S.A.V; C_{max}: 9.861,68±/3.728,62 µg/mL; AUC₀₋₆: 1.270.953,97±/1.733.542,30 µg/mL/h y el AUC_{0-∞}: 1.270.971,12±/488.046,50 µg/mL/h y el Augmentin® tabletas de 875/125 mg; C_{max}: 10.111,80±/4.588,30; AUC₀₋₆: 1.391.135,91±/714.494,91 µg/mL/h; AUC_{0-∞}: 1.391.160,27±/633.946,84 µg/mL/h.

Al comparar los mencionados valores, la media y los intervalos de confianza al 90% logarítmicamente transformados con el rango de referencia de 0.80 a 1.25% aceptado, se comprueba que los intervalos de confianza están incluidos en el mencionado rango de referencia, el cual se ha establecido como criterio de bioequivalencia para productos farmacéuticos, por lo que puede concluirse que ambos productos son bioequivalentes de acuerdo con las normas nacionales e internacionales.

Ambas formulaciones tienen concentraciones plasmáticas encima de la CIM en más del 60% del intervalo de dosis.

Palabras claves: Amoxicilina, Acido Clavulánico, Bioequivalencia

Abstract

A study of bioequivalence between two formulations of immediate release: amoxicillin/clavulanic acid tablets 875/125 mg, LETI SAV, Laboratories (Genven®) compared to the reference product Augmentin® tablets 875/125 mg to Glaxo Smith Kline Laboratories, single dose administered in the same population of healthy volunteers. The levels of amoxicillin and clavulanate were evaluated at time: 0-20-40-60-80-100-120-150-180-240-300 y 360 minutes. Done in 12 healthy volunteers.

The determination of drug levels achieved by both tablets was performed by a HPLC method coupled with ultraviolet spectrometry, specific, sensitive and validated.

Results:

Amoxicillin: Amoxicillin/clavulanic acid tablets 875/125 mg, LETI SAV, Laboratories: C_{max}: 9861.68±/3728.62 µg/mL AUC₀₋₆: 1.270.953,97±/1.733.542,30 and AUC_{0-∞}: 1.270.971,12±/488.046,50. Augmentin® tablets 875/125; C_{max}: 10.111,80±/4.588,30 µg/mL; AUC₀₋₆: 1.391.135,91±/714.494,91 µg/mL/h and AUC_{0-∞}: 1.391.160,27±/633.946,84 µg/mL/h.

By comparing the above values, the mean and confidence intervals 90% log transformed with the reference range of 0.80 to 1.25% accepted, it is found that the confidence intervals are included in the above reference range, which has established as a criterion for bioequivalence, so it can be concluded that both products are bioequivalent in accordance with national and international standards.

Both formulations have plasma concentrations above the MIC over 60% of the dosing interval.

Keywords: Amoxicillin, Clavulanic Acid, Bioequivalence.

La amoxicilina es un antibiótico análogo de la ampicilina, el clavulanato es un agente producido por la fermentación del *Streptomyces clavuligerus*, tiene una estructura betalactámica y posee la habilidad de inactivar una amplia variedad de betalactamasas bloqueando los sitios activos de estas sustancias.

El ácido clavulánico es particularmente activo sobre plásmidos clínicamente importantes, frecuentemente responsables de la transferencia de resistencia a las penicilinas y cefalosporinas.

La capacidad inhibitoria del ácido clavulánico se debe a la semejanza estructural que mantiene con las penicilinas y cefalosporinas. La acción de inhibición que ejerce es de tipo progresivo e irreversible y tiene una afinidad por las betalactamasas considerablemente mayor que la de los antibióticos betalactámicos. El ácido clavulánico se introduce a través de la pared bacteriana y en el caso de los bacilos Gram negativos, encuentra a las betalactamasas en el espacio periplásmico y se une al centro catalítico de éstas, efectuándose una reacción química, que origina un compuesto inactivo: Enzima-ácido clavulánico, dando como resultado la destrucción de la betalactamasa y la del ácido clavulánico.

El efecto de la asociación amoxicilina clavulánico es amplio e incluye *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *streptococcus aureus*. Gérmenes gram negativos como: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Hemofilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*.

Gérmenes anaeróbicos como: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*¹.

Valores de sensibilidad			
MIC mcg/mL (relación 2/1)			
Germen	Susceptible (S)	Intermedio (I)	Resistente (R)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 8/4	16/8	≥32/16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2/1	4/2	≥ 8/4
<i>Staphylococcus spp</i>	≤ 4/2		≥ 8/4
<i>Hemofilus spp</i>	≤ 4/2		≥ 8/4

La amoxicilina y el clavulanato son sustancias generalmente bien absorbidas después de su administración oral.

La administración de la asociación amoxicilina clavulánico no parece afectarse mucho con la ingesta de alimentos, pero la de clavulanato es mejor después de la ingestión de alimentos y puede verse reducida con comidas ricas en grasas

Valores Farmacocinéticos de la Asociación Amoxicilina Clavulánico					
Dosis/Régimen		AUC ₀₋₂₄ µg.hr/mL		C _{max} µg/mL	
Amoxicilina/Clavulanato		Amoxicilina ± S.D.	Clavulanato ± S.D.	Amoxicilina ± S.D.	Clavulanato ± S.D.
250/125	c/8h	26,7 ± 4,56	12,6 ± 3,25	3,3 ± 1,12	1,5 ± 0,7
500/125	c/12h	33,4 ± 6,76	8,6 ± 1,95	6,5 ± 1,41	1,8 ± 0,61
500/125	c/8h	53,4 ± 8,87	15,7 ± 3,86	7,2 ± 2,26	2,4 ± 0,83
875/125	c/12h	53,5 ± 12,31	10,2 ± 3,04	11,6 ± 2,78	22 ± 0,9

- Media de 14 voluntarios sanos
- Pico de concentración máxima aproximadamente 1,5 horas después de la dosis.
- Administrado al comienzo de una comida ligera^{2,4,7}.

La vida media de la amoxicilina fue aproximadamente 1,3 horas y la del ácido clavulánico 1 hora. Cerca del 50-70% de la amoxicilina y aproximadamente el 24-40% del clavulánico son excretados por la orina sin cambio durante las primeras 6 horas después de una dosis única de 250 ó 500 mg.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados para la amoxicilina incluyen: diarrea, náuseas, moniliasis genital, dolor abdominal, reacciones de hipersensibilidad, moderada elevación de las enzimas hepáticas, nefritis, anemia hemolítica^{3,5,6}.

En la mayoría de las formulaciones orales, la dosis por unidad de clavulánico se ha mantenido como 125 mg para adultos y 3,2 mg/kg para pediatría, ya que esta cantidad resulta suficiente para inhibir β-lactamasas y proteger la amoxicilina.

Objetivos del estudio:

Comprobar la bioequivalencia de dos formulaciones de liberación inmediata: de amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg comprimidos de Laboratorios LETI, S.A.V (Genven®) frente al producto de referencia Augmentin® □ tabletas de 875/125 mg administrados en dosis única a la misma población de voluntarios sanos.

Diseño experimental:

Se trata de un estudio abierto, randomizado, balanceado con control activo cruzado, ciego para el analista, de dosis simple, con asignación al azar, en condiciones de ayuno. A cada sujeto se le administró un comprimido o una tableta de 875/125 mg. de cada producto en dosis única.

El estudio se realizó en 12 voluntarios sanos. El estado de salud de los voluntarios fue evaluado de acuerdo con el examen físico, historia clínica, pruebas de laboratorio de rutina, orina, heces, HIV, inmunología para hepatitis B y C, y los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y todos los voluntarios firmaron el consentimiento una vez informados del estudio.

Criterios de inclusión:

Sujetos adultos sanos de 21 a 55 años de ambos sexos, no bebedores de alcohol, no fumadores (o que no fumaran más de cinco cigarrillos al día) y cuyo peso corporal estuviera dentro del 15% del ideal según peso y talla. Ausencia de enfermedades orgánicas o sistemáticas importantes. Evaluaciones médica y de laboratorio dentro de valores clínicamente aceptables. Alta probabilidad de cumplimiento de los procedimientos establecidos en el protocolo: ingesta de las formulaciones, obtención de muestras de sangre, visitas de seguimiento y requerimientos adicionales para llevar a cabo el estudio. Haber firmado el consentimiento informado previo ingreso al estudio.

Criterios de exclusión:

Hipersensibilidad conocida a las penicilinas y cefalosporinas o compuestos relacionados. Presentar cualquier condición o antecedente que, de acuerdo al criterio del Investigador Médico podría ser considerado como factor de riesgo para la administración de amoxicilina o hubiese podido alterar la farmacocinética de dicho principio activo. Cualquier medicación de base que interfiriera con la ejecución del estudio o con el análisis de las muestras de sangre. Voluntarios que hubiesen recibido alguna otra droga de investigación dentro de las 4 semanas previas al inicio del presente estudio. Voluntarios que hubiesen ingerido medicamentos dentro de los 15 días previos sin autorización del Investigador Médico y que interfirieran con el estudio. Que no hubiesen cumplido con la dieta estipulada o la restricción al consumo de productos con cafeína o alcohol hasta 24 horas previo al comienzo. Embarazo o lactancia. Voluntarios que dentro de las 8 semanas previas al inicio del estudio donaron o perdieron 450 ml o más de sangre.

Descripción del proceso de investigación:

Todos los voluntarios fueron admitidos luego de una entrevista médica, examen físico, evaluación de antecedentes médicos y exámenes del laboratorio de análisis clínicos.

Los voluntarios no reportaron medicación concomitante desde un mes antes de iniciar el estudio. También observaron la dieta y las restricciones al consumo de alcohol y xantinas.

Los productos fueron administrados junto con 240 cc de agua y en condiciones de ayuno de por lo menos 10 h., luego del suministro del medicamento se les dio a los voluntarios un desayuno de unas 610 calorías y 30% de contenido graso. Se determinaron los niveles de amoxicilina y ácido clavulánico a los tiempos: 0-20-40-60-80-100-120-150-180-240-300 y 360 minutos.

Los voluntarios fueron informados de las características del ensayo y del perfil farmacológico de la amoxicilina/clavulánico.

Luego dejaron asentado por escrito en el Consentimiento Informado su aceptación de participar en el estudio. A todos ellos se les asignó un código de participación y en todo momento se mantuvo en forma confidencial los datos de sus identidades y de todos los datos referentes al estudio.

Toda la información quedó reflejada en las Historias Clínicas respectivas, las cuales fueron completadas para cada uno de los voluntarios.

El método analítico de determinación de los niveles de la droga alcanzados por ambos fármacos se realizó por un método de HPLC específico, acoplado a espectrometría de luz ultravioleta, específico sensitivo y validado. Debido a la inestabilidad del clavulánico las muestras fueron procesadas en un plazo inferior a los 72 h.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de amoxicilina y clavulánico posterior a la administración de la dosis dada de cada uno de los medicamentos a ensayar, el producto sometido a prueba, la amoxicilina/clavulánico de Laboratorios Leti, S.A.V. comprimidos de 875/125 mg y la amoxicilina/clavulánico (Augmentin®) tabletas de 875/125 mg, se calcularon: concentración plasmática máxima (C_{max}), tiempo máximo (T_{max}), tiempo de vida media aparente (t_{1/2}) y área bajo la curva desde 0 a hora 6 y desde 0 a infinito (AUC₀₋₆ y AUC_{0-∞}). Se obtuvo la estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, error estándar del promedio aritmético y límites de confianza del promedio aritmético) de todos los datos obtenidos a partir de planillas de cálculo Excel.

Para las comparaciones estadísticas de los parámetros de biodisponibilidad, C_{max} y AUC se realizó previo a todo cálculo una transformación logarítmica de cada dato farmacocinético individual.

El nivel de significancia aceptado para el error tipo I en las comparaciones fue del 5%.

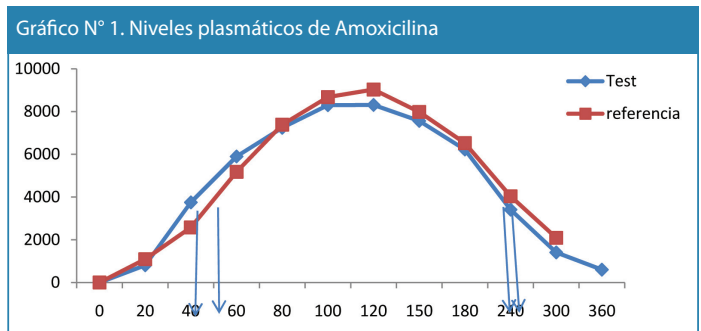
La biodisponibilidad comparativa entre los productos de amoxicilina/clavulánico ensayadas en el presente estudio fue evaluada de la siguiente manera:

- Establecer el intervalo de confianza al 90% de AUC test/ AUC referencia
- Establecer el intervalo de confianza al 90% de C_{max} test / C_{max} referencia

Se determinó también el tiempo durante el cual el AUC permanecía encima de la CIM 90, con el fin de determinar su efectividad antimicrobiana.

Resultados

Se evaluaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: C_{max} (Concentraciones Plasmáticas Máxima), AUC₀₋₆ (Área Bajo la Curva) y AUC_{0-∞}.



Niveles de permanencia encima de la CIM para Amoxicilina 4000 ng/mL (4 µg/mL).
Formulación test (325-45)/360*100 = 78% del intervalo de dosis.
Formulación referencia (350-58)/360*100= 81% del intervalo de dosis
Ambas formulaciones tienen concentraciones plasmáticas encima de la CIM en más del 60% del intervalo de dosis.

Variables farmacocinéticas:

Amoxicilina

VOL. N°	Cmax		AUC _{0-6 h}		AUC _{0-∞}	
	Test	Ref.	Test	Ref.	Test	Ref.
1	16953,56	7152,42	1733542,30	714494,91	1733547,44	714503,27
2	14458,42	9330,78	2386673,90	985410,34	2386695,25	985412,25
3	10416,81	16400,13	1194622	2528291,67	1194629,12	2528317,93
4	10843,91	20598,57	1045887,22	2677591,20	1045896,64	2677609,95
5	9691,24	12786,26	994852,95	1276022,68	994867,61	1276027,88
6	12677,35	9052,49	1728444,18	1743972,65	1728460,48	1744018,40
7	4869,67	6341,28	847115,47	1169500,22	847168,73	1169573,47
9	10285,17	10428,06	1309229,36	1443458,80	1309235,06	1443490,88
10	3903,8	6258,48	558934,47	996617,70	558946,85	996631,33
11	7578,73	5017,8	992630,39	865266,31	992652,96	865312,19
12	9273,86	10828,53	1388417,22	1379656,76	1388432,93	1379665,73
13	7387,68	7146,77	1071098,23	913347,66	1071120,42	913360,00
Promedio	9861,68	10111,80	1270953,97	1391135,91	1270971,12	1391160,27
SD	3728,62	4588,30	1733542,30	714494,91	488046,50	633946,84

Acido Clavulánico

VOL	Cmax		AUC _{0-6 h}		AUC _{0-∞}	
	Test	Ref	Test	Ref	Test	Ref
1	3352,9	754,0	273476,87	55711,8	273482,65	55733,05
2	1973,2	2720	243116,44	311094,66	243124,89	311103,42
3	1156,9	1911,9	91403,72	249447,85	91425,48	249460,88
4	1690,5	2340,4	197554,52	252781,39	197586,28	252799,77
5	3443,5	768,6	240599,59	103203,13	240607,79	103246,78
6	1635,7	1094,8	177920,37	88097,01	177932,44	88121,57
7	1002,2	1077,3	113397,2	128835,09	113433,14	128865,31
9	1002,5	674,9	109374,47	56709,47	109399,71	56732,07
10	1007,1	1455,8	69004,69	197631,94	69020,50	197657,01
11	1847,9	811,5	217031,41	98626,39	217054,74	98661,60
12	1767,1	1970,8	196506,24	231216,58	196527,98	231236,96
13	840,9	908,6	78021,75	124238,2	78037,09	124263,60
Medias	1726,7	1374,1	167283,94	158132,79	167302,72	158156,84
SD	871,52	696,52	71606,58	86256,91	71602,48	86250,92

Comprobación de bioequivalencia: relaciones de las medias, intervalos de confianza al 90% con los datos logo transformados

Amoxicilina

	IC 90 %			P
	Medias	Inferior	Superior	
Cmax	99.82 %	99.19 %	100.46 %	0.9256
AUC_{0-6 h}	99.48 %	99.11 %	99.85 %	0.6674
AUC_{0-∞}	99.48 %	99.11 %	99.85 %	0.6642

En vista de la necesidad de asegurar la calidad y eficacia terapéutica de los medicamentos, se ha establecido la necesidad de demostrar la bioequivalencia de formas farmacéuticas iguales a base del mismo principio activo a dosis equimolares (el mismo contenido por unidad de peso), lo cual podría demostrarse "IN VITRO" mediante los estudios de disolución comparativa en medios apropiados, que simulen el Ph gástrico o intestinal, en aquellos productos que comprueben ser altamente solubles y altamente permeables, o sea Clase 1 de la Clasificación Biofarmacéutica, e "in vivo" a través de los estudios de bioequivalencia realizados en voluntarios sanos, donde se demuestre que la absorción de la droga a partir de las formas farmacéuticas a investigar (el producto a ser estudiado frente al producto de referencia) y las concentraciones plasmáticas generadas son similares, tomando en cuenta los 2 parámetros farmacocinéticos de mayor relevancia para el caso: el área bajo la curva (AUC o el ABC) que mide cantidad total de droga absorbida y el Cmax que mide la velocidad de absorción, ambos parámetros deben estar dentro del rango de 0.8 al 1.25% para que los productos puedan ser considerados bioequivalentes.

Al comparar los mencionados valores, la media y los intervalos de confianza al 90% logaritmicamente transformados con el rango de referencia de 0.8 a 1.25% aceptado, se comprueba que los intervalos de confianza están incluidos en el mencionado rango de referencia, el cual se ha establecido como criterio de bioequivalencia para productos farmacéuticos, por lo que puede concluirse que ambos productos son bioequivalentes de acuerdo con las normas nacionales e internacionales.

Desde el punto de vista de la efectividad terapéutica se describen dos modelos de acción de los antimicrobianos, aquellos que son concentración dependiente (su acción se relaciona a la concentración plasmática) y aquellos que son tiempo dependiente (su acción se relaciona al tiempo en que ellos están presentes en concentraciones superiores a la CIM). Entre los primeros destacan dos modelos íntimamente relacionados:

- aquellos cuya efectividad depende de la relación entre la concentración máxima alcanzada por el antibiótico y la CIM del microorganismo que se está tratando (Cmax/CIM), y
- aquellos cuya efectividad depende del área bajo la curva (AUC) sobre la CIM del microorganismo que se está tratando.

Ambos modelos, C_{max}/CIM y AUC/CIM, son estrechamente relacionados.

Para las penicilinas la eficacia de estos antimicrobianos se relaciona mejor con el tiempo en que la concentración plasmática del fármaco es superior a la CIM. Los estudios han mostrado que para estos antimicrobianos, una vez que se logran concentraciones sobre la CIM se obtiene capacidad de eliminación de los microorganismos, y que ésta aumenta discretamente hasta un límite por sobre el cual no se obtiene mayor respuesta a pesar de aumentar la concentración del mismo. Sin embargo, otras clases de antimicrobianos aumentan progresivamente la capacidad de eliminar microorganismos a medida de que se aumentan las concentraciones del fármaco⁸.

La mayor parte de los datos se originan de estudios en modelos animales. Sin embargo, en un estudio efectuado en pacientes con otitis media usando b-lactámicos, macrólidos y cotrimoxazol, se encontró que hubo 80 a 85% de eficacia clínica y microbiológica cuando la concentración del antimicrobiano fue superior que la CIM (T > CIM) por un tiempo mayor al 40 a 50% del intervalo entre dos dosis de ese antimicrobiano.

Hay evidencias de que la actividad antibacteriana depende del tiempo sobre la CIM; se alcanza un efecto bacteriostático si el T > CIM es de 30 a 40% del intervalo entre dos dosis, y un efecto bactericida si el T > CIM es de 60 a 70% del intervalo entre dos dosis.

En este estudio ambos productos estuvieron encima de la CIM₉₀, a concentraciones efectivas muy similares como agente bactericida.

Conclusiones

La formulación de liberación inmediata de 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulánico, de Laboratorios LETI, S.A.V (Genven[®]) resultó bioequivalente con el producto de referencia Augmentin[®] tabletas 875/125 mg administrado en dosis única a la misma población de voluntarios sanos. Y ambos productos demuestran la misma adecuada acción bactericida.

Referencias

1. Neuhauser M. M., Prause J.L. Danziger L.H., et al. Postantibiotic Effects of ABT-773 and Amoxicillin-Clavulanate against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(12):3613-3615.
2. Kaye C.M., Allen A., Perry S., et al. The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of Amoxicillin/Clavulanate. *Clinical Therapeutics.* 2001; 23(4):578-584.
3. Haczynski J., Bardadin J., Gryczynska D., et al. A comparative study of Cefaclor Vs Amoxicillin/Clavulanate in tonsillopharyngitis. *Med Sci Monit.* 2001; 7(5): 1016-1022.
4. Davies B.E., Boon R., Horton R., et al. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of augmentin[®]. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 26:385-390.
5. Passáli D., Mazzei T., Novelli A., et al. Amoxicillin/Clavulanate in chronic rhinosinusitis: tissue and serum distribution. *Acta oto-rhino-laryngologica belg.* 2001; 55:259-264.
6. Augmentin XR[™] (amoxicillin/clavulanate potassium). Extended Release Tablets. Prescribing Information. GlaxoSmithkline. Physicians Reference 54 Edition. pp 2.974 –2979. 2000.
7. Peter A. Todd and Paul Benfield. Amoxicillin/Clavulanic Acid. An Update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1990; 39 (2): 264-307.
8. Jaime Labarca L. Aspectos prácticos en la utilización de antimicrobianos *Revista Chilena de Infectología* 2002;19(supl 1) ISSN: 0716-1018.

FE DE ERRATAS

“Evaluación del Diclofenac Potásico, Diklason[®], ampollas en el dolor agudo post operatorio”

Publicado en AVFT, Volumen 29, N° 1, 2010

Coordinadores: González Yibirín M; Barreto Seachoque B.

En el resumen en español: Donde dice: “a los cuales se le suministró una dosis IM o IV”, debe decir solo IM.

En el resumen en Ingles donde dice: “Which were administred either IM or IV”, debe decir: which administred a IM dose.

El primer párrafo de la página 13 los valores correctos se muestran a continuación:

Según la escala de Pain Relief, a los 30 min post-administración (ver tabla N°4) el 4.87% de los pacientes experimentaron alivio total del dolor; 18,29% (30) presentaron un alivio excelente del dolor para esa primera media hora post-administración de Diclofenac, para el 45.12% (74) el alivio fue bueno, solo el 9,09% representado por 15 pacientes en los cuales el alivio fue imperceptible o malo.

El gráfico N° 4 correcto es el siguiente:

