Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y bioequivalencia

José Antonio Palma-Aguirre*

Recientemente las autoridades sanitarias de nuestro país han propuesto algunas modificaciones de carácter oficial,' que de alguna manera repercutirán en la forma de prescribir y de dispensar los medicamentos. Dicho cambio estriba en el proyecto de un mercado nacional de medicamentos genéricos, cuya presencia se reflejará en un beneficio económico para los pacientes usuarios de estos insumos.

Los objetivos que se pretenden alcanzar con la introducción de un mercado de genéricos en México son los siguientes: ofrecer al médico y a los pacientes, medicamentos genéricos de buena calidad además de abatir el costo de los medicamentos.

La definición de medicamento genérico corresponde a un producto farmacéutico intercambiable de fuente múltiple[2]

Definición de biodisponibilidad. Existen múltiples definiciones que se han acuñado para establecer el concepto de biodisponibilidad. Dicho concepto fue desarrollado al principio de los años sesentas cuando se dieron cuenta que el mismo ingrediente farmacológico activo, a la misma dosis pero con diferente formulación, no tenía las mismas propiedades terapéuticas y/o toxicológicas, es decir, cuando dos formulaciones se administraron de acuerdo al mismo régimen de dosificación. Desde aquellos tiempos se han hecho grandes esfuerzos para expresar definiciones y guías (lineamientos) para protocolos experimentales, especificación de metodología analítica, cálculo de parámetros farmacocinéticos específicos, procedimientos estadísticos y la relevancia clínica de los estudios de biodisponibilidad. Se han propuesto muchas definiciones de biodisponibilidad encaminadas a describir en forma precisa lo que significa este importante concepto. Se considera que la definición que más se aproxima a su real concepto es la siguiente: "Biodisponibilidad significa la velocidad y cantidad en la cual el fármaco activo a molécula terapéutica de un producto farmacéutico se encuentra disponible (accesible) en el sitio de acción o en un medio biológico del cual se supone refleja accesibilidad al *sitio* de *acción*".[3]

Definición de bioequivalencia. El concepto de bioequivalencia implica semejanza, dentro de ciertos límites estadísticos, entre las biodisponibilidades de dos productos farmacéuticos que poseen un mismo medicamento genérico con la misma cantidad. La importancia terapéutica de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco a partir de diferentes productos ha sido materia de acalorados debates bajo el título engañoso de "equivalencia genérica". La bioequivalencia se define como la equivalencia entre biodisponibilidades y en eficacia terapéutica de dos o más productos de un mismo *genérico*.[4] La biodisponibilidad comparable de dos productos del mismo medicamento generalmente asegura que tendrán el mismo efecto clínico; es decir, "bioequivalencia debe garantizar equivalencia terapéutica".

* Unidad de *Investigación* Médica en *Farmacología*, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, *Instituto* Mexicano del Seguro Social.
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Antonio Palma Aguirre, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tel.: 627 6900 ext. 16'06 Fax 761 0952.

El concepto de bioinequivalencia implica diferencias estadísticamente significativas entre las biodisponibilidades de un medicamento genérico de distintos fabricantes. En la figura 1 se describe este aspecto en forma hipotética. Se comparan las biodisponibilidades de tres productos de un mismo genérico, y se aprecian las diferencias entre ellos; el de mejor biodisponibilidad es el producto designado arbitrariamente con la letra B, ya que el producto A se absorbe rápidamente y en mayor cantidad, pero excede el límite terapéutico y alcanza concentraciones plasmáticas que pisan los terrenos de la toxicidad. Además, no persiste durante un tiempo considerable en el límite terapéutico. En el producto C, ni siquiera se alcanza el margen deseado, ya que su absorción fue lenta y muy deficiente.

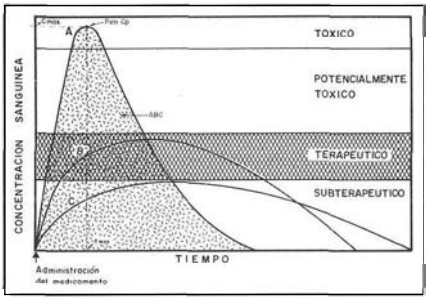

Figura 1. Comparación hipotética de la biodisponibilidad de tres productos farmacéuticos de un mismo medicamento genérico, administrado en dosis única por vía oral.

Uno de los principales problemas de los medicamentos que contienen la misma molécula terapéuticamente activa entre el producto innovador y el de otro fabricante, que además se encuentran en el mercado nacional, es que en algunas ocasiones éstos no producen los mismo resultados en la práctica clinica debido a que no son bioequivalentes. Es decir, que las formulaciones presentan una biodisponibilidad diferente debido principalmente a factores propios de la forma farmacéutica, y por lo tanto no pueden ser considerados intercambiables.

El propósito de establecer la bioequivalencia de los productos genéricos es para justamente asegurar que estos productos sean intercambiables con los innovadores.

Determinación de la biodisponibildad. La medición de la biodisponibilidad de un fármaco requiere de métodos analíticos específicos y sensibles para la determinación de las concentraciones del medicamento en los líquidos corporales humanos. En realidad, la gran ventaja que tienen los estudios de biodisponibilidad es contar con modernas técnicas de determinación analítica como son la cromatografia líquida de alta resolución, la espectrofotometría y otras más.

La importancia de la disolución de la forma farmacéutica. El proceso de disolución merece atención especial. Las limitaciones de solubilidad y estabilidad, el sabor y la conveniencia individual, son factores que con frecuencia evitan la administración oral de soluciones; por lo cual se prefiere la prescripción de medicamentos en presentaciones sólidas (tabletas, cápsulas, etc.).

Existe la premisa: "Igualdad en contenido del medicamento asegura igualdad en eficacia". Pero, existen dudas acerca de esta expresión. Se han presentado deficiencias en la respuesta terapéutica entre una y otra presentación; o un incremento de los efectos adversos al cambiar el fabricante de un mismo genérico. En cada caso, la cantidad del fármaco en la dosificación es la misma. El problema surge de las diferencias en la absorción del medicamento de distintas formulaciones.

Concentraciones plasmáficas. Se obtiene sangre venosa para determinar las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado. Son muchos los hechos que le pueden acontecer a un medicamento a partir del sitio de absorción. Es patente la presencia de un factor llamado "efecto de primer paso", que consiste en una biotransformación preliminar incluso desde el mismo sitio de la absorción.

Después de la ingestión de la mayoría de los productos, transcurre cierto tiempo hasta que el medicamento aparece en la circulación sistémica. Este retraso refleja el tiempo necesario para la desintegración del producto farmacéutico, su disolución en el medio y el tiempo requerido para llegar al intestino delgado. Para todos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia es suficiente la

determinación de tres parámetros farmacocinéticos: a) la concentración plasmática máxima (Cmáx) o pico máximo; b) el tiempo para alcanzar la Cmáx; y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC). Dichos parámetros se pueden observar en la figura 1 (curva A). Los parámetros legales para establecer biodisponibilidad son la Cmáx y el ABC.

El pico máximo se alcanza cuando la velocidad de ingreso del medicamento a la circulación no sobrepasa a la velocidad de desaparición de la circulación sanguínea por la distribución del fármaco en los tejidos, por biotransformación o por excreción. Establecer conclusiones aisladas sobre biodisponibilidad basadas en este parámetro (Cmáx), puede resultar engañoso, especialmente cuando los procesos de distribución y eliminación son anormales. El tiempo en el que el fármaco alcanza su máxima concentración (tmáx) está estrechamente relacionado con la velocidad de absorción del mismo. Sin embargo, debe enfatizarse que la absorción del medicamento no se ha completado cuando la concentración plasmática alcanza su valor máximo, en virtud de que simultáneamente se está distribuyendo, biotransformado o eliminando.

El ABC es el parámetro más importante en los estudios de biodisponibilidad en dosis única en las determinaciones plasmáticas del fármaco. El área se mide por procedimientos apropiados de integración numérica (método de los trapezoides, por citar al más común) y se expresa en unidades de concentraciones y tiempo (por ejemplo: mg/Lh^{-1}). El valor de esta área refleja estrictamente la cantidad del fármaco que ha inaresado a la circulación sistémica. Cabe mencionar que se pueden hacer estudios de biodisponibilidad después de la administración de dosis múltiples del medicamento. De hecho, la administración de la mayoría de los fármacos en la situación clínica se hace por intervalos de dosificación hasta alcanzar un estado de equilibrio llamado *estado estacionario.* En general, los valores de ABC obtenidos en el estado estacionario se correlacionan bien con los estudios con dosis única, estableciéndose un buen indice de biodisponibilidad en ambos casos.

Para determinar la biodisponibilidad de un fármaco es necesario comparar las concentraciones plasmáticas después de su administración con las alcanzadas con un patrón de referencia (por ejemplo, una solución intravenosa del mismo medicamento). Por definición, la administración intravenosa de un fármaco garantiza una biodisponibilidad completa o absoluta. Cuando no se encuentra disponible el preparado por vía endovenosa, se utilizan patrones de referencia, ya sea del producto innovador (fabricante con la patente del producto) en su forma habitual de administración, o de soluciones orales formuladas especialmente para comparar la biodisponibilidad relativa de otros productos estudiados.

Diseño experimental. Los estudios de biodisponibilidad se llevan a cabo con mejores resultados si se programan siguiendo diseños cruzados al azar, los cuales son clásicos en estos estudios de investigación, Útiles para descartar variabilidad debida a las diferencias individuales de los sujetos estudiados. Casi siempre se efectúan en voluntarios sanos, en ayuno y bajo condiciones similares. Generalmente los voluntarios son remunerados económicamente y siempre firman un documento de consentimiento informado para participar en el estudio previa información detallada del mismo. Los estudios se realizan siguiendo los lineamientos recomendados en las Buenas Prácticas Clínicas.

Factores que influyen en la biodisponibilidad. Los factores más importantes que influyen en la biodisponibilidad de medicamentos administrados por vía oral son los siguientes: propiedades físicoquímicas del fármaco (por ejemplo, el pH, la ionización, el tamaño de partícula, etc), formulación del fármaco (por ejemplo, los excipientes), interacciones con otras sustancias y las características propias de cada sujeto.

Conclusiones

Es un hecho que el uso de medicamentos genéricos intercambiables acarrea el riesgo de bioinequivalencias, pero no cabe duda que la introducción de éstos en el armamentario farmacológico actual es inevitable y siempre serán bienvenidos siempre

y cuando las reducciones de costos puedan equilibrarse con una seguridad terapéutica en los pacientes.[5]

Desde el punto de vista clínico, la respuesta terapéutica a los medicamentos de todas las formulaciones comerciales utilizadas en los pacientes deberá cumplir con esta premisa fundamental: bioequivalencia farmacéutica igual a equivalencia terapéutica. La eliminación de las diferencias de formulación como fuentes de variación en biodisponibilidad no sólo es deseable y teóricamente alcanzable, sino que requiere un esfuerzo multidisciplinario intensivo y coordinado que apoyan los gobiernos interesados y por la industria farmacéutica. No cabe la menor duda que al igual que la farmacocinética, la biodisponibilidad debe ocupar un lugar trascendente en el área clínica,[6] dada la nefasta consecuencia que implicaría una farmacoterapia deficiente en los pacientes por causas imputables a biodisponibilidades defectuosas. Lo anterior es un reto difícil, pero la modernidad exige su atención inmediata para contar con insumos de calidad para el futuro en este escenario de la prescripción de medicamentos genéricos.

Referencias

1. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998. 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. 25 de Marzo de 1998.
2. **WHO.** Bioequivalence studies in humans. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutic Preparations. 34th Edition. 1996
3. Balant LP, Benet LZ, Blume **H. *et al.*** Is thera a need for more precise definitions of bioavailabiiity? Eur J Clin Pharmacol 1991; 40:123-126.
4. Palma-Aguirre JA, Barreiro-Perera **O.** Biodisponibilidad y bioequivaienciademedicamentos. Rev Fac Med UNAM 1992;35:29-34.
5. Somberg J, Sonnenblblick E. Perspective: The bioequivalence of generic drugs. Cardiovasc Rev Rep 1985;6:1010-1015.
6. Palma-Aguirre JA. Importancia clínica de la farmacocinética. Gac Méd Méx 1991;127:341-348.