

Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos

*Dr. Francisco E. Estévez Carrizo**

Resumen

Un problema que el médico enfrenta a diario en nuestro país es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares (genéricos). A efectos de llevar a cabo esta sustitución debe disponer de la evidencia científica que le permita contestar la siguiente pregunta: ¿Cuál es el desempeño farmacocinético y, especialmente, la biodisponibilidad de este medicamento sustitutivo en relación al original?

Los estudios de bioequivalencia dan la respuesta a esta pregunta al aportar la evidencia para decidir la sustitución. La premisa de la cual se parte es la siguiente: Si demostramos que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico que en el innovador, entonces podemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del innovador se aplica al genérico.

En este artículo se analizará la metodología para diseñar, realizar y evaluar los estudios de bioequivalencia. La exposición se ilustrará con ejemplos prácticos que muestran algunas fallas en la bioequivalencia que el autor ha encontrado a lo largo de 20 años de experiencia. Por otra parte se enfatiza la coordinación de recursos humanos y metodológicos que permite llevar a cabo la evaluación de medicamentos genéricos.

Palabras clave: *Medicamentos genéricos
Equivalencia terapéutica*

* Profesor Agregado, Encargado del Laboratorio de Farmacocinética Clínica. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina "Dr. Manuel Quintela", Universidad de la República.

Institución Responsable de la Revisión: Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Francisco Estévez Carrizo. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina "Dr. Manuel Quintela", piso 1. Av. Italia s/n. CP 11600. Montevideo. Uruguay
E-mail: farma@cocemi.com.uy
Recibido: 11/5/00.
Aceptado: 28/7/00.

Introducción

Un problema que el médico enfrenta a diario en nuestro país es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares (réplicas formuladas y fabricadas por laboratorios locales o regionales). Esta modalidad, generalmente promovida por las instituciones médicas, alcanza proporciones muy significativas del total de medicamentos prescritos con unas consecuencias sanitarias y beneficios económicos nada despreciables para el sector salud.

Cuando el médico tiene que sustituir un medicamento original de una compañía farmacéutica de investigación y desarrollo por otro similar de un laboratorio farmacéutico local o regional, debe disponer de la evidencia científica que le permita contestar la siguiente pregunta: ¿Cuál es el desempeño farmacocinético y, especialmente, la biodisponibilidad de este medicamento sustitutivo en relación al original?

Esta información es esencial dado que sólo a través de ella se puede inferir la “equivalencia terapéutica” de la especialidad farmacéutica que se propone como sustituyente en relación a la especialidad farmacéutica original sustituida. Una vez establecida la equivalencia se puede prescribir el medicamento genérico en base a la evidencia sobre seguridad y eficacia establecida durante las fase de investigación clínica del producto de referencia u original.

Delimitación del tema

Es pertinente en este momento repasar algunos conceptos biofarmacéuticos, farmacocinéticos y farmacoterapéuticos necesarios para acotar el desarrollo del tema.

El concepto básico que la autoridad sanitaria maneja para la aprobación de medicamentos similares en nuestro país es el de “equivalente farmacéutico”. Decimos que dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contiene el (los) mismo(s) principio(s) activo(s) en similar forma farmacéutica (comprimido, cápsula, ampolla, etcétera) para la misma vía de administración y cumplen con los requisitos establecidos en la farmacopea (identidad, potencia, pureza, uniformidad de contenido, velocidad de disolución, etcétera). La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia (como lo veremos más adelante) ya que diferencias en los excipientes o el proceso de fabricación, o ambos, pueden determinar que productos equivalentes desde el punto de vista farmacéutico difieran en cuanto a la absorción.

Otro concepto importante a los efectos de la sustitución de genéricos y que debemos tener presente a efectos de no confundirlo con lo anterior, es el de “alternativa farmacéutica”. Dos medicamentos se consideran alterna-

tivas farmacéuticas si contienen el mismo principio activo (porción activa de la molécula) pero no necesariamente la misma cantidad o la misma forma farmacéutica, o ambas, o la misma sal o éster, o ambos. Es muy frecuente que un laboratorio registre varias presentaciones con diferente potencia (cantidad de fármaco en unidades de peso, actividad biológica, etcétera) de un mismo producto, estas son alternativas farmacéuticas. La demostración de la bioequivalencia de una de las presentaciones no necesariamente garantiza que las demás sean bioequivalentes con sus respectivas referencias.

Hoy sabemos que, además de las consideraciones farmacéuticas que hemos detallado, en muchos casos es indispensable aplicar estudios farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) para determinar la equivalencia entre dos productos. Dos productos “equivalentes farmacéuticos” se consideran equivalentes biológicos o “bioequivalentes” cuando la diferencia entre la magnitud y la velocidad de la absorción (biodisponibilidad) del principio activo en ambos productos no es estadísticamente significativa en condiciones experimentales controladas (estudios de bioequivalencia).

Por último, la prueba final de la equivalencia, y la que el médico normalmente reclama, es la “equivalencia terapéutica”. Dos productos que han demostrado ser “equivalentes farmacéuticos” o bioequivalentes, o ambos, se consideran “equivalentes terapéuticos” si demuestran igual desempeño en estudios clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos diseñados para medir la eficacia clínica en pacientes portadores de la condición patológica para la cual están indicados. Sin embargo, la compañía que desarrolló el producto ya realizó esos estudios y, además, lo ha comercializado durante un lapso más o menos prolongado con lo cual el medicamento en uso clínico generalizado se ha enriquecido con un caudal de información sobre seguridad y eficacia posmercado (farmacovigilancia) que es imposible de reproducir experimentalmente.

Por otra parte, llevar a cabo estos estudios, para demostrar que la diferencia en la eficacia clínica entre dos equivalentes farmacéuticos no es estadísticamente significativa, sería muy oneroso para un laboratorio local de genéricos. Aun más, la inversión que presupone un estudio clínico de este tipo significaría un valor agregado innecesario que encarecería el producto resultante, lo cual contradice una de las funciones que cumple el medicamento genérico en los sistemas de salud de países de la Unión Europea y Norteamérica: regular el mercado y contribuir a la contención del gasto en medicamentos.

Estos hechos han determinado que se haya optado por evaluar la intercambiabilidad de un producto innovador con un genérico mediante estudios de bioequivalencia. La premisa de la cual se parte para justificar esta decisión es la siguiente: Si demostramos que el principio acti-

vo en el medicamento genérico tiene el mismo perfil de concentraciones sanguíneas que en el medicamento innovador, entonces podemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del innovador se aplica al genérico.

Por lo tanto, de acuerdo a lo expresado más arriba, en este artículo se analizará la metodología para diseñar, realigar y evaluar estudios de bioequivalencia y se ilustrará la exposición con ejemplos prácticos.

La biodisponibilidad

Biodisponibilidad es el término utilizado para indicar la magnitud y la velocidad con que un fármaco alcanza su sitio de acción o un fluido biológico (sangre, plasma, suero, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, etcétera) desde el cual tiene acceso a su sitio de acción. Las formas farmacéuticas orales de principios activos poco solubles en agua y de absorción lenta generalmente presentan problemas de biodisponibilidad. Esto se debe a diferencias en la forma cristalina, tamaño de partícula del polvo u otras diferencias físicas del principio activo que no se controlan adecuadamente en el proceso de formulación y fabricación del medicamento.

La “biodisponibilidad absoluta” de un medicamento es una medida de la eficacia de la vía de administración. La vía intravenosa es la referencia absoluta dado que cuando se inyecta un fármaco por ella ingresa al medio interno 100% de la dosis administrada. Para evaluar la biodisponibilidad absoluta administramos el mismo principio activo primero en una forma farmacéutica para uso intravenoso y, luego, en otra forma farmacéutica preparada para administrar por la vía que queremos estudiar (por ejemplo, oral, intramuscular, inhalatoria, rectal, etcétera). Se hace un muestreo seriado de sangre venosa y se grafican las concentraciones del fármaco en ordenadas y el tiempo en abscisas, el área que queda bajo la curva determinada por estos puntos (ABC) es proporcional a la cantidad de fármaco que hay en el organismo en el intervalo considerado. El cociente entre el ABC de la forma farmacéutica administrada por la vía en estudio, sobre el ABC de la forma farmacéutica administrada por vía intravenosa representa la fracción de la dosis administrada que efectivamente alcanzó el medio interno (F).

La “biodisponibilidad relativa”, sin embargo, es una medida de la eficacia de la absorción de un mismo principio activo desde dos formas farmacéuticas similares (por ejemplo, comprimidos “retard” versus una cápsula blanda de liberación inmediata de nifedipina) administradas por la misma vía. Por lo tanto en este caso se evalúa la eficacia de la forma farmacéutica, dado que la variable –vía de administración– permanece constante.

Un caso especial de biodisponibilidad relativa es la

“bioequivalencia”, en la cual se comparan equivalentes farmacéuticos (por ejemplo, comprimidos “retard” de nifedipina de diferentes fabricantes) administrados por la misma vía. En este caso se evalúa el desempeño farmacocinético de especialidades de un mismo fármaco (nifedipina), en la misma forma farmacéutica (comprimidos de liberación retardada) pero de diferente procedencia⁽¹⁻³⁾.

Los medicamentos genéricos

Se comenzará aclarando el significado de las expresiones “nombre genérico” y “medicamento genérico”. El nombre genérico de un principio activo, International Non-proprietary Name (INN en la acepción sajona) o Denominación Común Internacional (DCI en la acepción castellana), generalmente tienen una raíz que lo identifica con la clase farmacológica a la que pertenece (por ejemplo, captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, cilazapril, ramipril, trandolapril, etcétera). Este nombre debe permanecer en el dominio público, disponible para ser usado libremente por cualquiera, y por lo tanto no puede ser propiedad exclusiva de ningún individuo o corporación. Tiene validez universal a efectos de facilitar la identificación en cualquier parte del mundo de la sustancia a la cual fue asignado.

Un fármaco tiene una sola DCI o nombre genérico, sin embargo varias marcas comerciales pueden contener el mismo genérico. El sistema de asignación de DCI de las sustancias farmacéuticas ha estado en funcionamiento bajo la égida de la OMS desde principios de la década del 50.

En nuestro país, la ley 15.443 (ley que regula las condiciones del registro y comercialización del medicamento) estipula que “... En caso que el nombre comercial coincida con el de la materia prima activa, éste debe ser el genérico (DCI o INN) y junto a él debe llevar en el mismo tipo y cuerpo de letras el nombre del establecimiento productor”⁽⁴⁾.

La ley del medicamento española define al medicamento genérico como: “La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico”, y a continuación agrega: “La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia”.

El estudio de la bioequivalencia es la metodología aceptada por todas las agencias normativas de los países desarrollados para llevar a cabo el contralor de la sustitución de un medicamento original por uno genérico. En Europa se acordaron y publicaron varias directivas nacionales (Británica) y regionales (Nórdica) para encarar el estudio de la bioequivalencia de productos genéricos. Sin embar-

go, una de las directivas más detalladas no fue establecida por una agencia normativa, sino por un grupo de trabajo bajo los auspicios de la APV (Asociación Internacional para la Tecnología Farmacéutica). En 1987 se publicaron las directivas de la APV y en talleres organizados por la APV y la ZL (Laboratorios Centrales de los Farmacéuticos Alemanes) se continuaron discutiendo distintos aspectos de la bioequivalencia, con especial énfasis en las formulaciones de liberación modificada⁽⁵⁾.

En el editorial de JAMA de abril de 1973, el Buró de Medicamentos de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos de América, admite que los ensayos sistemáticos *in vitro* y los programas de certificación voluntaria que había instituido la agencia en 1970 para asegurar la equivalencia química de los comprimidos de digoxina no habían tenido en cuenta el problema de la bioequivalencia. Así fue como en enero de 1977 la FDA publicaba en el Registro Federal las Normas para la Realización de los Estudios de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia. Más tarde se complementaron con normas y guías para fármacos específicos como la digoxina, la fenitoína, la teofilina, etcétera, o para clases terapéuticas completas como los antidepresivos tricíclicos. En 1990 se publicaron las recomendaciones especiales para los ensayos *in vitro* e *in vivo* de las formas de dosificación de liberación modificada⁽⁵⁻⁷⁾.

Entre 1982 y 1985 se realizó un estudio piloto en el Hospital Universitario con la participación del Departamento de Farmacología y Terapéutica, el Departamento de Patología Médica y la Clínica Médica C. En este estudio se constataron graves irregularidades en la biodisponibilidad de una marca de digoxina utilizada en ese momento cuando se la comparó con el patrón de referencia (figura 1).

En vista de estos resultados se diseñó otro estudio para evaluar la biodisponibilidad de las tres marcas de digoxina "similares" que se comercializaban en el país en ese momento. Se usó como referencia la digoxina original (Lanoxin®) de acuerdo a lo estipulado por la FDA. Teniendo en cuenta los bajos niveles constatados para una de las marcas (digoxina B) en el estudio piloto, se decidió llevar a cabo el muestreo en orina recogida diariamente durante siete días de manera de obtener concentraciones acordes con la sensibilidad del radio inmuno ensayo utilizado (la digoxina se excreta mayoritariamente en la orina y además se concentra en ella).

El estudio mostró que dos de las digoxinas estudiadas presentaban una biodisponibilidad en orina 50% menor que el producto de referencia, coincidentemente con observaciones de falta de eficacia clínica. La tercera digoxina presentaba una recuperación urinaria al séptimo día, 25% menor que el producto de referencia (figura 2). Estos hechos demostrados localmente ya habían sido señalados por varios autores en la bibliografía internacional⁽⁸⁻¹²⁾. Sin

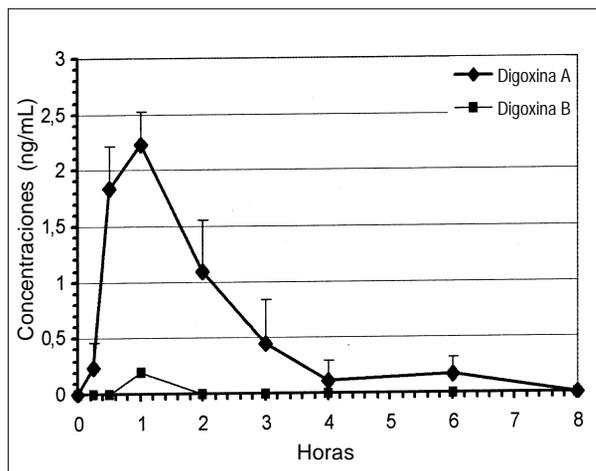


Figura 1. Se administraron dos marcas de digoxina (0,25 mg vía oral) a voluntarios sanos en un diseño aleatorizado y cruzado y se midió la concentración en sangre durante ocho horas. Se representan las medias \pm desvío estándar (barras) para cada tiempo de muestreo. La digoxina B se detecta únicamente en la concentración pico en el umbral de sensibilidad del RIA (tomado de Estévez y colaboradores⁽¹³⁾).

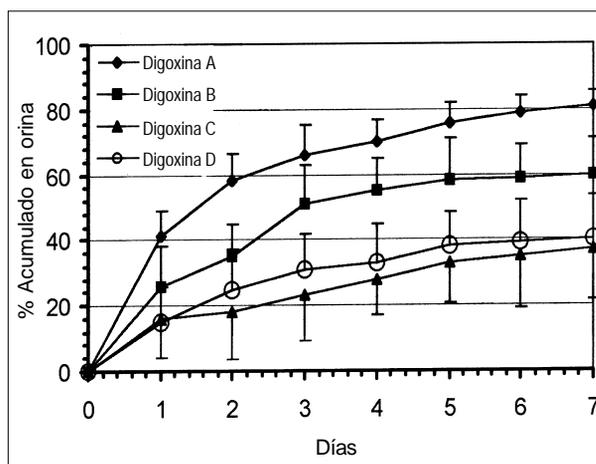


Figura 2. Se administraron cuatro marcas de digoxina (0,25 mg vía oral) comercializadas en nuestro medio a cuatro voluntarios sanos en un diseño de tratamientos replicados y aleatorizados (Cuadrados Latinos). Se colectó la orina diariamente durante una semana y se midió la cantidad de digoxina excretada gráficamente en forma acumulativa y expresándola como porcentaje de la dosis administrada \pm desvío estándar (barras) (tomado de Estévez y colaboradores⁽¹⁴⁾).

embargo, las autoridades sanitarias de la época registraron y otorgaron el permiso de comercialización a estos productos. Este es un ejemplo de las graves consecuencias que puede traer aparejado el registro de un equivalente farmacéutico con problemas de absorción y estrecho margen terapéutico sin la correspondiente evaluación de bioequivalencia^(13, 14).

Estudios de bioequivalencia

Estos estudios han sido normatizados por las agencias del medicamento de la Unión Europea y los Estados Unidos de tal manera que, si se siguen las pautas establecidas, los resultados se puedan reproducir en cualquier parte del mundo. Se deben realizar en el marco de la normativa del país en relación con las buenas prácticas clínicas. En nuestro caso este marco lo dan las Normas Mercosur sobre Regulación de los Estudios Terapéuticos Controlados: Ensayos Clínicos, Anexo I. Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica; internalizadas en nuestro medio en 1998⁽¹⁵⁾.

El otro aspecto que se debe observar en la realización de los estudios de biodisponibilidad son las buenas prácticas de laboratorio (GLP, de la sigla en inglés). Es esencial disponer de un laboratorio de química analítica de medicamentos y sus metabolitos en fluidos biológicos con procedimientos operativos estandarizados (SOP, de la sigla en inglés) adecuadamente validados⁽¹⁶⁾.

Aspectos bioéticos: Los investigadores principales deberán garantizar la participación de un comité de ética independiente de los investigadores intervinientes en el ensayo clínico. Los mismos estarán compuestos por personas provenientes de diferentes ámbitos, incluyendo profesionales de distintas disciplinas y personas o entidades de probada trayectoria en aspectos relacionados con la ética, y la defensa de los derechos humanos. Este comité podrá, cuando lo considere necesario, realizar consultas con expertos en temas específicos.

Consentimiento informado: Será requisito indispensable para la autorización de un ensayo clínico, la presentación de un formulario de consentimiento informado, que será firmado por el paciente/voluntario sano, en presencia de por lo menos un testigo. El mismo sólo será válido, cuando exista constancia fehaciente de que el voluntario haya sido informado de la confidencialidad de la información, de los objetivos inherentes al estudio, de la metodología del estudio, de los procedimientos a que será sometido, de los beneficios que resultarán del estudio y de los riesgos potenciales e incomodidades que éste pueda acarrearle. El voluntario también debe ser informado que es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento, lo cual no deberá derivar en perjuicio alguno para su persona.

En caso de que el voluntario no pueda prestar por sí el consentimiento, deberá recabarse el mismo de quienes resulten ser sus representantes, según lo establezca la legislación vigente⁽¹⁵⁾.

Diseño del estudio: El estudio se debe diseñar de tal forma que el efecto de la formulación farmacotécnica se pueda distinguir de otros efectos. Por lo tanto un diseño de tipo cruzado es el más adecuado ya que permite sepa-

rar estadísticamente la variabilidad individual de la comparación entre las bioequivalencias promedio. En situaciones especiales se podría elegir otro diseño, pero debe quedar justificado en el protocolo y en el informe final del estudio. Los sujetos se deben asignar a las secuencias de tratamiento en forma aleatorizada.

En general un estudio de dosis única alcanza, sin embargo en algunas situaciones es necesario implementar estudios al estado de equilibrio estable (dosis múltiples hasta llegar a la meseta de concentración en sangre). Estas situaciones son las siguientes:

- 1) Por problemas de sensibilidad analítica, cuando una única dosis determina concentraciones muy bajas para ser medidas con la metodología analítica disponible.
- 2) Si la varianza entre individuos de las concentraciones plasmáticas (o de los parámetros farmacocinéticos) es tan alta que impide sacar conclusiones estadísticamente significativas.
- 3) En el caso que exista cinética dependiente de la dosis, o sea que cuando se aumenta la dosis los parámetros cinéticos (como la vida media de eliminación) cambian.
- 4) En los casos de productos de liberación modificada (denominados genéricamente "retard").

En estos casos en los cuales es necesario realizar estudios al estado de equilibrio estable, la dosis administrada debe coincidir con la administrada usualmente en la práctica clínica.

El número de sujetos requeridos para el estudio (tamaño muestral) se determina mediante una ecuación que tiene en cuenta: a) la variabilidad del parámetro principal (por ejemplo, área bajo la curva {ABC}, concentración máxima {C_{max}}), b) la diferencia a detectar, c) el error alfa y, d) el error beta. La variabilidad se puede estimar a partir de un estudio piloto, de estudios previos o, inclusive, de estudios publicados con el mismo producto. Independientemente de cual fuere el número que la ecuación de tamaño muestral determinara, el tamaño real de la muestra nunca debe ser menor a 12 voluntarios.

Los períodos que separan los tratamientos deben ser lo suficientemente prolongados para permitir que la dosis previa se haya eliminado (wash-out). El muestreo de sangre se debe planear para obtener una buena estimación de la C_{max} y para cubrir la curva concentración plasmática versus tiempo, un lapso suficiente para lograr una estimación confiable de la magnitud de la absorción. Esto se logra si el ABC experimental es por lo menos 80% del ABC extrapolada a infinito (ABC_{0-inf}).

Si la bioequivalencia se estableciera en base al efecto farmacodinámico, se debe llevar a cabo un estudio doble ciego que incluya el tratamiento del producto que se prueba, el producto de referencia y el placebo⁽¹⁷⁾.

Selección de los sujetos: Por definición un estudio de

bioequivalencia se debe realizar en voluntarios humanos sanos o, en algunos casos especiales, en pacientes. Esto es debido a que los estudios en animales no predicen el comportamiento farmacocinético en el hombre, como consecuencia de diferencias de especie, particularmente en el metabolismo.

La población de voluntarios para un estudio de bioequivalencia se debe seleccionar con la intención de minimizar la variabilidad y permitir la detección de diferencias entre los productos farmacéuticos. Por lo tanto se impone que sean voluntarios sanos y los criterios de inclusión/exclusión deben de constar claramente en el protocolo del estudio. Se pueden incluir individuos de ambos sexos, sin embargo las mujeres en edad gestacional activa presentan un riesgo potencial que debe ser considerado tomando las medidas precautorias pertinentes en forma individual⁽¹⁸⁾.

Criterios de inclusión: En términos generales los sujetos deben tener entre 18 y 55 años de edad con un peso dentro de los entornos de normalidad de acuerdo con tablas antropométricas aceptadas. Se debe hacer una selección primaria con una pormenorizada anamnesis de la historia clínica, un exhaustivo examen físico (que incluya medición de PA y ECG) y los exámenes de laboratorio clínico que sean necesarios para descartar patologías específicas. En general se aplica para el laboratorio una rutina básica (azoemia, creatininemia, glucemia, ionograma, funcional hepático, hemograma, proteinograma, orina completa, Ab-HIV (human immunodeficiency virus antibodies), Ag-HBs (antígeno de superficie de la hepatitis B), Ab-HCV (hepatitis C virus antibodies), test de embarazo, etcétera). Dependiendo de la clase terapéutica de fármaco a estudiar y del perfil de seguridad del mismo pueden ser necesarios controles médicos o de laboratorio, o ambos, especiales antes, durante y luego de terminado el estudio.

Los voluntarios deben ser de preferencia no fumadores y sin historia de alcoholismo o abuso de drogas. Si se incluyen fumadores moderados (menos de diez cigarrillos por día) se deben identificar a efectos de poder discutir el efecto del tabaquismo sobre los resultados del estudio. Es deseable que los voluntarios estén previamente fenotipados (CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, etcétera) a efectos de evitar incluir en el estudio individuos con cocientes metabólicos extremos (lentos, ultrarrápidos, etcétera) que pueden sesgar los resultados^(19, 20).

Si el propósito del estudio de bioequivalencia es investigar aspectos especiales, como, por ejemplo, determinar las diferencias en la biodisponibilidad en diferentes subgrupos poblacionales o descartar posibles interacciones medicamento-alimento o medicamento-medicamento, los criterios de selección y el análisis estadístico se deben ajustar a este fin.

Normalización del estudio: Las condiciones del estu-

dio deben estar uniformizadas para minimizar la variabilidad de todos los factores involucrados excepto el correspondiente al producto que se está probando. Por lo tanto se debe uniformizar la dieta, la ingesta de fluidos, el ejercicio y la postura del voluntario. Los pacientes deben llegar el día del estudio con un ayuno de, por lo menos, ocho horas. Si el producto de referencia se toma con las comidas, entonces los voluntarios deben tomar una comida uniformizada a un tiempo determinado antes de la administración del producto.

El momento del día de la administración debe estar expresamente especificado y, dado que la ingesta de fluidos puede modificar en forma significativa el vaciado gástrico, la cantidad de agua con la cual se ingieren los productos (no menos de 150 ml) debe ser constante. Todas las comidas y líquidos ingeridos luego de la administración de los productos de referencia o de prueba también deben ser uniformizadas en cuanto a composición y horario de administración. Los sujetos no deben tomar otros medicamentos por un tiempo suficiente antes del estudio y durante el mismo y se deben abstener de comidas y bebidas que puedan interactuar con la función circulatoria, gastrointestinal, hepática o renal (por ejemplo, alimentos o bebidas que contengan xantinas, alcohol, jugos que contengan pomelo, etcétera).

Las posturas que los voluntarios adoptan (sentado, decúbito dorsal, decúbito lateral izquierdo, decúbito lateral derecho, etcétera) y el ejercicio durante el estudio se deberán normatizar dado que la biodisponibilidad de una sustancia activa desde una forma de dosificación depende del tiempo de tránsito gastrointestinal y del flujo sanguíneo local.

Si se sabe que la sustancia activa investigada tiene efectos adversos severos o el mismo efecto farmacológico presenta riesgos inaceptables para el voluntario sano, puede ser necesario realizar el estudio con pacientes bajo estricta supervisión⁽¹⁷⁾.

Análisis estadístico de los datos

Desde el punto de vista de la autoridad sanitaria, es de capital importancia controlar la probabilidad de error del método que determina que un medicamento genérico es bioequivalente con respecto a la referencia. Se ha establecido que este riesgo no puede exceder en 5%, para lo cual se han estipulado, desde comienzos de los 90, pautas estadísticas de evaluación de la bioequivalencia que han sido adoptadas por las agencias de medicamentos de los países desarrollados.

El método estadístico para evaluar la bioequivalencia de dos productos se basa en el intervalo de confianza a 90% (IC90%) para el cociente de las medias (prueba/referencia) para el parámetro que se esté considerando. La

decisión a favor de la bioequivalencia resulta de la inclusión del IC90% para el cociente m_p/m_r o la resta $m_p - m_r$ de las medias poblacionales en el respectivo entorno de bioequivalencia, asumiendo un modelo multiplicativo o aditivo, respectivamente. En el primer caso se calcula la media geométrica (transformación logarítmica de los datos) a partir de los cocientes individuales y el entorno de bioequivalencia varía entre 0,8 y 1,25. Sin embargo, para el modelo aditivo se calcula la media aritmética y el entorno de bioequivalencia se expresa en términos de la diferencia absoluta, por ejemplo, en el caso del t_{max} se calcula $\pm 20\%$ horas de la media del parámetro para la formulación de referencia.

Este método es equivalente a calcular dos test de t de una cola con la hipótesis nula de bioequivalencia al nivel de significación de 5%. Cuando se presupone un modelo multiplicativo se debe realizar un test de ANOVA. Aquellas variables que se pueda anticipar que tendrán un efecto sobre la respuesta principal deben ser tenidas en cuenta por el ANOVA (sujetos, períodos, secuencia del tratamiento, etcétera). La validez de los supuestos que subyacen el análisis estadístico (por ejemplo, normalidad de las distribuciones) se puede mejorar transformando los datos crudos antes del análisis (transformación logarítmica). Esto es particularmente importante para los parámetros que se derivan de medidas de concentración, como el ABC y la C_{max} (concentración máxima).

En el caso del t_{max} , y otros parámetros que se derivan de medidas de tiempo, el test estadístico utilizado debe ser no-paramétrico. Se deben de usar estadísticos de resumen tales como medianas, mínimos y máximos, etcétera, para

todos los parámetros farmacocinéticos de interés además del IC90% para la comparación de las dos formulaciones.

Por último, estos estudios se diseñan para evaluar la bioequivalencia promedio. Hay muy poca experiencia con la bioequivalencia poblacional e individual, sin embargo los estudios con diseños que contemplan la replicación intra-individual pueden ser de gran ayuda para productos con gran variabilidad en la absorción⁽⁵⁾.

Análisis farmacocinético y presentación de los datos

El análisis farmacocinético y la presentación de los datos de los estudios de bioequivalencia se están pautando desde comienzos de los años 90⁽²¹⁾.

Se deben elegir parámetros farmacocinéticos de velocidad y magnitud de la absorción que sean apropiados para el estudio que se desea realizar. Por ejemplo, si se analiza la performance de un producto de liberación normal importa evaluar la cantidad absorbida (ABC), sin embargo, si se evalúa un producto retard interesa particularmente estimar parámetros de velocidad de absorción (t_{max} , vida media de absorción, etcétera).

Con el objeto de ser claros en la exposición mencionaremos únicamente los parámetros universalmente utilizados en los estudios de bioequivalencia de formulaciones convencionales y de liberación modificada (AUC, C_{max} y t_{max} [latencia de la concentración máxima]). Estos conceptos los ilustraremos con un ejemplo real; un estudio de bioequivalencia en el cual se compararon dos marcas comerciales de un AINE (antiinflamatorio no esteroideo) ampliamente utilizado en nuestro medio.

Tabla 1. Datos antropométricos y hábitos de los voluntarios

Voluntarios	Género	Edad Años	Peso Kg	Altura Metros	Tabaquismo Cigarros/d a	Alcohol/Drogas S/No
001	M	27	91	1,80	No	No
002	F	19	45	1,68	No	No
003	F	22	63	1,76	No	No
104	F	20	49	1,72	1	No
005	F	22	45	1,55	No	No
106	M	32	63	1,69	No	No
007	M	19	80	1,80	No	No
008	M	19	65	1,70	5	No
209	F	18	50	1,75	No	No
010	M	23	73	1,85	No	No
011	M	22	71	1,80	No	No
112	F	27	75	1,66	No	No
Media	6 F / 6 M	22,5	64,2	1,73	10 No / 2 S	12 No
SD		4,2	14,7	0,08		

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del producto de referencia

<i>Voluntarios</i>	C_{max} $\mu\text{ g/mL}$	T_{max} <i>Horas</i>	$T_{1/2e}$ <i>Horas</i>	AUC_{0-t} $\mu\text{ g/mL.h}$	AUC_{0-inf} $\mu\text{ g/mL.h}$	$AUC_{0-t/0-inf}$ %	$LN AUC_{0-inf}$ $\mu\text{ g/mL.h}$
001	11,00	2	2,7	57,78	58,04	99,55	4,06
002	20,34	4	8,99	130,32	153,67	84,81	5,03
003	7,38	1	2,76	62,57	62,81	99,62	4,14
104	9,30	5	6,30	113,77	123,32	92,26	4,81
005	15,49	4	2,99	71,96	72,17	99,71	4,28
106	5,73	4	4,03	33,25	33,54	99,14	3,51
007	5,80	4	2,96	40,52	40,73	99,48	3,71
008	12,97	1	4,78	47,71	48,06	99,27	3,87
209	10,27	2	2,76	64,81	65,01	99,69	4,17
010	9,80	4	3,34	64,10	64,80	98,92	4,17
011	8,38	3	2,75	60,86	61,06	99,67	4,11
112	8,59	2	2,88	46,75	46,92	99,64	3,85
X	10,42	3,00	3,94	66,20	69,18	97,65	4,14
SD	4,19	1,35	1,93	28,59	34,86	4,55	0,43
GM							63,05
IC95%	2,37	0,76	1,09	16,18	19,72	2,57	49,22-80,12

X: Media; SD: Desviación estándar; MG: Media geométrica; IC95%: Intervalo de confianza a nivel de probabilidad 95% (Z = 1,96)

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos del producto de prueba

<i>Voluntarios</i>	C_{max} $\mu\text{ g/mL}$	T_{max} <i>Horas</i>	$T_{1/2e}$ <i>Horas</i>	AUC_{0-t} $\mu\text{ g/mL.h}$	AUC_{0-inf} $\mu\text{ g/mL.h}$	$AUC_{0-t/0-inf}$ %	$LN AUC_{0-inf}$ $\mu\text{ g/mL.h}$
001	4,93	4	2,40	20,75	21,04	98,62	3,05
002	6,76	5	12,37	70,72	91,48	77,31	4,52
003	6,30	5	3,17	45,60	46,06	99,00	3,83
104	9,78	4	5,59	97,78	104,39	93,67	4,65
005	6,30	4	2,89	35,74	35,95	99,42	3,58
106	3,79	5	3,18	22,36	22,59	98,96	3,12
007	5,27	3	4,56	38,88	39,95	97,32	3,69
008	10,31	4	3,85	30,12	30,40	99,10	3,41
209	13,79	4	3,01	53,25	53,49	99,55	3,98
010	8,75	5	3,32	69,84	70,63	98,88	4,26
011	6,84	2	3,25	49,69	50,01	99,36	3,91
112	4,60	5	3,13	33,49	33,72	99,32	3,52
X	7,29	4,17	4,23	47,35	49,98	96,71	3,79
SD	2,88	0,94	2,70	22,70	26,41	6,32	0,51
GM							44,26
IC95%	1,63	0,53	1,53	12,84	14,94	3,58	33,15-59,08

X: Media; SD: Desviación estándar; MG: Media geométrica; IC95%: Intervalo de confianza a nivel de probabilidad 95% (Z = 1,96)

Los datos de sexo y edad de la tabla se ajustan a los criterios de inclusión estipulados en el protocolo el estudio. La información antropométrica y los hábitos importan a efectos de demostrar la homogeneidad de la población estudiada en cuanto a características de masa corporal y de metabolismo (tabla 1).

En la tablas 2 y 3 se presentan los parámetros farmacocinéticos del producto de referencia y del producto de prueba. Se presentan los datos individuales para cada voluntario de C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ (vida media) de eliminación y ABC. En este último caso se presentan el ABC entre tiempo 0 y la última muestra efectivamente medida (tiempo t) y el ABC extrapolada entre tiempo 0 y tiempo infinito. El ABC_{0-inf} (área bajo la curva de tiempo 0 a infinito) se calcula sumando al ABC_{0-t} (área bajo la curva de tiempo 0 a tiempo t) el cociente entre la última muestra (tiempo t) y la constante de velocidad de eliminación (Ke).

Un dato que siempre debe aparecer en estas tablas es la fracción del ABC_{0-t} / ABC_{0-inf} a efectos de controlar la calidad del parámetro extrapolado. Si la fracción es menor de 80% no es seguro que el ABC_{0-inf} sea homogéneamente proporcional a la cantidad de fármaco en el organismo. Diversos autores han demostrado que la distribución po-

blacional de los parámetros derivados de la concentración no es normal, esta es la razón por la cual en la última columna se muestra la transformación logarítmica de los datos individuales del ABC_{0-inf} .

El pie de las tablas muestran las medias aritméticas de los datos crudos, la media geométrica de los datos transformados y el IC95% como estimación de la variabilidad de los parámetros calculados.

Por último, en la tabla 4 se muestra el análisis de la bioequivalencia utilizando los parámetros derivados de la concentración (modelo multiplicativo, C_{max} y ABC) y del tiempo (modelo aditivo, t_{max}). Los datos se presentan como cocientes (prueba/referencia) con sus respectivas transformaciones logarítmicas en el primer caso y como diferencias (prueba-referencia) en el segundo caso. Al pie de la tabla se ven las medidas de resumen de las columnas y como medida de dispersión en este caso se utiliza el IC90% de acuerdo a lo explicado más arriba.

Los datos de la tabla 4 nos muestran que el producto de prueba es bioequivalente en cuanto a la velocidad de absorción. Esto se constata observando que el ámbito de bioequivalencia va de 2,40 horas a 3,60 horas ($3,00 \pm 0,60$ horas) mientras que la media del t_{max} del producto de prue-

Tabla 4. Análisis de bioequivalencia: producto de prueba versus producto de referencia

Voluntarios	$C_{max,p}/C_{max,R}$	$LN(C_{maxP/R})$	$T_{max(P-R)}$ Horas	AUC_P/AUC_R	$LN(AUC_{P/R})$
001	0,45	-0,80	2	0,36	-1,02
002	0,33	-1,11	1	0,59	-0,53
003	0,85	-0,16	4	0,73	-0,31
104	1,05	0,05	-1	0,85	-0,16
005	0,41	-0,89	0	0,50	-0,69
106	0,66	-0,42	1	0,67	-0,40
007	0,91	-0,09	-1	0,98	-0,02
008	0,79	-0,24	3	0,63	-0,46
209	1,34	0,29	2	0,82	-0,20
010	0,89	-0,12	1	1,09	0,09
011	0,82	-0,20	-1	0,82	-0,20
112	0,54	-0,62	3	0,72	-0,33
X	0,75	-0,36	1,17	0,73	-0,35
SD	0,29	0,42	1,70	0,20	0,30
GM		0,70			0,70
IC90%		0,57-0,85			0,61-0,81
AB_{mm}		0,80-1,25			0,80-1,25
AB_{ma}			- 0,60		

X: Media aritmética; SD: Desviación estándar; MG: Media geométrica; IC90%: Intervalo de confianza a nivel de probabilidad 90% ($Z = 1,64$); AB_{mm} : Ámbito de bioequivalencia para el modelo multiplicativo (en valores relativos); AB_{ma} : Ámbito de bioequivalencia para el modelo auditivo (en valores absolutos, "horas")

ba se encuentra claramente por fuera del mismo (4,17 horas). Si normalizamos a 0, la diferencia media entre las t_{max} es 1,17 horas, la cual se encuentra por fuera del entorno de bioequivalencia ($0 \pm 0,60$ horas).

El producto de prueba también es bioinequivalente en relación a la magnitud de la absorción. La media geométrica de los cocientes individuales (prueba/referencia, 0,70) se encuentra francamente por debajo del límite inferior del ámbito de bioequivalencia (0,80 - 1,25). Pero además el IC90% de la media geométrica no queda incluido en el ámbito de bioequivalencia como se observa en última columna de la tabla 4. El mismo razonamiento se aplica para la C_{max} , un parámetro híbrido que estima la velocidad y la magnitud de la absorción.

La figura 3 muestra gráficamente estas estimaciones estadísticas. Se ve que el producto de referencia presenta un ABC mayor que el de prueba y además el pico de concentración máxima está claramente corrido hacia la derecha. Sin embargo, se observa que el decaimiento de concentración plasmática es muy similar entre los productos, la $t_{1/2}$ de eliminación en las tablas 2 y 3 corroboran este hecho. Estas curvas, por lo tanto, muestran diferencias ostensibles a nivel de la absorción de los antiinflamatorios. La bioinequivalencia demostrada puede estar vinculada a problemas de índole farmacotécnico, lo cual es posible dado que provienen de fabricantes diferentes.

Conclusión

Los estudios descritos aportan evidencia a favor de la bioinequivalencia de los productos evaluados, por lo cual no podemos concluir que sean intercambiables. Estos ejemplos reales muestran algunas de las fallas en la bioequivalencia que el autor ha encontrado con medicamentos de alto valor terapéutico y de amplio uso. Sin embargo, lo más trascendente de estas experiencias es el encuentro y la coordinación de recursos humanos multidisciplinarios que han generado la metodología para evaluar los medicamentos genéricos.

Summary

One of the most common problem to be faced up by clinicians in Uruguay is the substitution of original drugs (innovator) by similar ones (generic). Scientific evidence must be available in order to know both pharmacokinetic processes and bioavailability of alternative drugs.

Bioequivalence studies enlighten on these subjects as they offer evidence for deciding the replacement. Our primary premises is the follow: assuming that pharmacokinetic processes of an active principle are the same in generic drugs as in their correspondent innovator drugs, they are interchangeable, and both clinical efficacy and

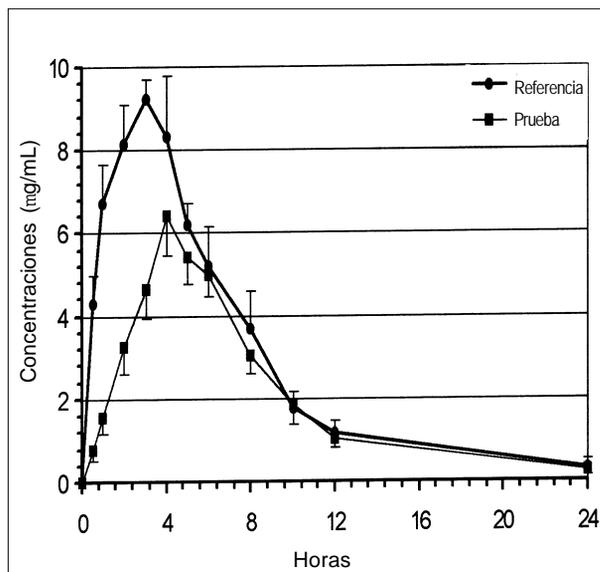


Figura 3. Estudio de bioequivalencia aleatorizado y cruzado en 12 voluntarios sanos a los cuales se les administró dos marcas de un mismo antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (200 mg vía oral) comercializadas en nuestro medio y se realizó un muestreo seriado de sangre venosa durante 24 horas. Se observan las diferencias en la t_{max} y en el ABC.

safety of the innovator can be applied to the generic drug. The article analyses methodologies for designing, undertaking, and assessment of bioequivalence studies. Some examples, found by the author over 20 years of experience, that had shown failures in bioequivalence illustrate the report. Human and methodological resources need to be coordinated to evaluate generic drugs.

Résumé

Dans notre pays, un problème courant auquel le médecin doit faire face, c'est la substitution de médicaments originaux par des médicaments similaires (génériques). Dans le but de mener à bout cette substitution, il doit disposer de l'évidence scientifique qui lui permette de répondre à la question suivante: Quel est la performance pharmacocinétique et, en spécial, quelle est la biodisponibilité de ce médicament de substitution par rapport à l'original?

Les études de bioéquivalence fournissent la réponse à cette question en apportant l'évidence pour décider de la substitution. La prémisse de départ est la suivante: Si nous démontrons que le principe actif a la même performance pharmacocinétique dans le médicament générique que dans le nouveau, alors nous pouvons les considérer interchangeables et l'évidence d'efficacité clinique et de sécurité du nouveau est appliquée au générique.

Dans cet article on analysera la méthodologie pour

créer, réaliser et évaluer les études de bioéquivalence. L'exposé sera accompagné d'exemples pratiques qui montrent quelques défaillances dans la bioéquivalence retrouvées par l'auteur au cours de 20 ans d'expérience.

D'autre part, on fait remarquer la coordination des ressources humaines et méthodologiques qui permet de mener à bout l'évaluation de médicaments génériques.

Bibliografía

1. **Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB.** Pharmacokinetics. The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, and Elimination. In: Hardman JG y Limbird LE. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. New York: McGraw Hill, 1996: 8-9.
2. **Estevez FE.** Biodisponibilidad: Un acercamiento a la bioequivalencia de los medicamentos. TDM-Tox 1992; 1(4): 2-5.
3. **Gustafsson L, Walker O, Alván G, Beerman B, Estevez FE, Glisner L, et al.** Disposition of Chloroquine in man after single intravenous and oral dose. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 471-9.
4. **Asociación de Química y Farmacia del Uruguay.** Normas Jurídicas Sanitarias y de Ejercicio Profesional Químico-Farmacéutico. "Registro de medicamentos". Montevideo: AQFU, 1994: 120-138.
5. **Schulz H-U, Steinijans VW.** Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30 (Suppl. 1): S1-S6.
6. **Skelly JP, Knapp G.** Biologic Availability of Digoxin Tablets. JAMA 1973; 224: 243-7.
7. **Lindenbaum J, Buttler VP, Murphy JE, Crosswell R.** Correlation of digoxin tablets dissolution rate with biological availability. Lancet 1973; 2: 1215-77.
8. **Lindenbaum J, Mellow MH, Blackstone MD, Buttler BP.** Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. N Engl J Med 1977; 285(24): 1344-7.
9. **Wagner JG, Christensen M, Sackman E, Blair D, Yates JD.** Equivalence lack in digoxin plasma levels. JAMA 1977; 224(2): 119-204.
10. **Danon A, Horowitz J, Ben-Zvi Z, Kalplanski J, Glick S.** An outbreak of digoxin intoxication. Clin Pharmacol Ther 1977; 21(6): 613-46.
11. **Huffman DH, Marion CV, Azarnoff D.** Absorption of digoxin from different oral preparations in normal subjects during steady state. Clin Pharmacol Ther 1974; 10(2): 310-7.
12. **Greenblatt DJ, Duhme DW, Koch-Weser J, Smith TW.** Evaluation of digoxin bioavailability in single doses studies. N Engl J Med 1973; 289: 651-4.
13. **Estévez F, Parrillo S, Tamosiunas G, Rodríguez A, Roca R, Torres Calvete J.** Variación en la Biodisponibilidad de Preparados Orales Sólidos y Líquidos de Digoxina. Rev Urug Cardiol 1991; 6: 56-61.
14. **Estévez FE, Parrillo S, Valenzuela JC, Torres Calvete J.** Variación en la Biodisponibilidad de Cuatro Preparados Orales de Digoxina. Arch Med Inter 1988; 10(2-3): 65-9.
15. **Subgrupo de trabajo (SGT3) Mercosur.** Normas Mercosur. Sobre Regulación de los Estudios Terapéuticos Controlados: Ensayos Clínicos. Anexo I. Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica, Diciembre 1996. Resolución GMC. Decreto del Poder Ejecutivo 189/98. Diario Oficial (Uruguay) 1998; (25087), del 10 de agosto.
16. **Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, et al.** Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies. Int J Pharmac 1992; 82: 1-7.
17. **The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.** Human Medicines Evaluation Unit. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). "Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence". London, 17, 12, 1998. <http://www.eudra.org/emea.html>. (Visto 11 de noviembre de 1999).
18. **Shtasel DL, Gur RE, Mozley D, Richards J, Taleff MM, Heimberg C, et al.** Volunteers for Biomedical Research. Recruitment and screening of normal controls. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 1022-5.
19. **Estevez FE, Giusti M, Parrillo S, Oxandabarat J.** Dextromethorphan O-demethylation polymorphism in the Uruguayan population. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 417-8.
20. **Estevez FE, Giusti M, Parrillo S, Prando M.** Variabilidad del metabolismo oxidativo de fármacos en la población Uruguaya. Rev Med Uruguay 1997; 13: 93-100.
21. **Sauter R, Steinijans VW, Diletti E, Bohm A, Schulz HU.** Presentation of results from bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Tox 1992; 30 (Suppl. 1): S7-S30.