

Artículo de Revisión

¿POR QUÉ LA NECESIDAD DE REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA?

José R. Juárez¹

Departamento Académico de Farmacotecnia y Administración Farmacéutica. Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

La aparición en el mercado farmacéutico de productos/medicamento copia de los innovadores, ha permitido observar variaciones importantes en los resultados biológicos, tanto en la eficacia como en la seguridad; pero también existen evidencias de que en aquellos productos en los cuales se hicieron modificaciones en la formulación, igualmente presentaron comportamientos variados y de riesgo. En base a estos hechos los investigadores han establecido que no es suficiente que el fármaco (Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA, droga, etc) se encuentre presente en un producto farmacéutico y en la concentración declarada por el fabricante, para garantizar que se producirá la respuesta adecuada, ya que existen factores asociados a las características del producto, como: su composición cuali-cuantitativa, su tecnología de fabricación, las características finales de la forma farmacéutica y el medio biológico; los cuales pueden modificar el resultado esperado frente a la administración de un medicamento ⁽¹⁾.

Cuando se administra un fármaco –contenido en un medicamento– por la vía de administración seleccionada y con la finalidad de lograr una respuesta sistémica, esta respuesta se produce cuando el fármaco alcanza la circulación sistémica en concentraciones adecuadas y llega al lugar de acción; para lo cual debe liberarse de los componentes de la formulación que lo contiene, disolverse o estar disuelto en los líquidos biológicos y por diversos mecanismos llegar a la sangre ⁽²⁾.

Otros aspectos a tomar en cuenta en la administración de un fármaco, son que al no administrar el medicamento, por la vía oral, existe el riesgo de que una fracción de la dosis administrada no ingrese a la circulación general, al tiempo que la velocidad de ingreso difiera de una formulación a otra, de una vía otra; entre estos podemos mencionar ⁽³⁾:

- **En la administración oral:** desintegración incompleta de una forma farmacéutica sólida (tableta), inactivación por pH ácido del medio estomacal, disolución incompleta del principio activo (en el caso de un comprimido), adsorción por alimentos y posterior eliminación por materia fecal, biotransformación por microorganismos ruminales o intestinales, biotransformación en los enterocitos y a nivel hepático (efectos de primer paso), entre otros. Por tal motivo, todas las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, deben ser sometidas a estudios de biodisponibilidad.

- **En la administración parenteral extravascular (intramuscular, subcutánea, etc):** biotransformación en el sitio de inyección (poco frecuente), dificultad para la difusión del principio activo a través del tejido, depósito o secuestro medicamentoso (una fracción precipita en el sitio de inyección).

Frente a esto y, considerando las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los productos para administración extravascular, en solución acuosa, no deberían requerir estudios de bioequivalencia ⁽⁴⁾; sin embargo, no olvidar que existen factores que pueden afectar la absorción/difusión del fármaco hacia la vía sistémica y por lo tanto deberían ser susceptibles de este tipo de estudios y en todo caso recurrir a la determinación de sus parámetros farmacocinéticos que aseguren el ingreso del fármaco a la vía sanguínea.

Utilizar tales vías de administración, en busca del efecto sistémico, da lugar a que el fármaco pase por diferentes fases en el organismo, tales como: liberación, absorción, distribución y excreción; las que pueden ser perfectamente identificadas y valoradas, y posteriormente, representadas a través de los llamados parámetros farmacocinéticos, que se determinan utilizando modelos y fórmulas matemáticas las cuales poseen sus respectivas representaciones gráficas.

La determinación y el conocimiento de estos parámetros farmacocinéticos, coordinado con el conocimiento de su farmacodinamia y toxicidad, de las

características del paciente y la enfermedad, permitirá una terapia óptima. Los parámetros -que son constantes propias para cada fármaco- más utilizados son: biodisponibilidad, volumen de distribución aparente, unión a proteínas plasmáticas, clearance de depuración, vida media plasmática, constante de velocidad de absorción, constante de velocidad de eliminación ^(2,5,6).

La evidencia clínica asociada a una gran cantidad de investigaciones, permiten demostrar que la cantidad de fármaco que llega a la sangre (biodisponibilidad) juega un rol de gran importancia en las variaciones de los efectos o de la respuesta clínica en los pacientes cuando se les administran productos farmacéuticos que contienen las mismas entidades químicas e iguales dosis, pero que son producidos por laboratorios diferentes, o corresponden a productos de diferentes partidas de fabricación de un mismo laboratorio. En el concepto de biodisponibilidad, más que la dosis administrada, importa la fracción que de ésta se libera, desde la forma farmacéutica *in vivo*, y es capaz de alcanzar intacta el torrente circulatorio quedando de esta manera "disponible" para el organismo ⁽⁷⁾.

Varias definiciones existen en la bibliografía científica sobre biodisponibilidad que indican su importancia como parámetro farmacocinético, así se tiene que la FDA la describe como "la velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en el lugar de acción"; según APhA sería la "velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica", y el Dr. W. A. Ritschel (†) de la Universidad de Cincinnati considera que es la "cantidad relativa de fármaco, que desde una dosis administrada, llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual se produce el ingreso" ^(2,8-12).

Cuando nos encontramos con un producto copia de un medicamento innovador, siempre existe la interrogante de si aquel producirá el mismo resultado farmacológico que el original, pues se debe considerar que se trata de un producto que declara contener el mismo fármaco, en la misma concentración y forma farmacéutica, pero no necesariamente los mismos componentes no activos (Equivalente farmacéutico), y que la Organización Mundial de la Salud ha considerado denominarlos "medicamento multifuente" recomendando a los fabricantes que realicen estudios comparativos de la biodisponibilidad con el innovador u otro producto usado como referente.

Son los resultados de estos estudios a los que se denomina bioequivalencia, definida como "la comparación entre la biodisponibilidad de una especialidad medicinal en estudio y la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia, en la que se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el de referencia, cuando sus valores (especialmente Área Bajo la Curva-ABC) se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90% (80-125%)".

Por lo tanto, en términos de eficacia y seguridad, al demostrarse que el medicamento multifuente es bioequivalente con el medicamento de referencia aquel podrá ser definido como medicamento genérico; además, se infiere, pero no puede garantizarse, que los efectos serían esencialmente los mismos (equivalencia terapéutica) y que una de las especialidades farmacéuticas puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o síntoma en un paciente concreto, ya que como se ha mencionado, existen varios tipos de factores que pueden originar modificaciones en la respuesta biológica, sin mencionar que en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia -que deben realizarse necesariamente en seres humanos- también existen factores que modifican los resultados en cada individuo de estudio, así como por algunas controversias en la interpretación de los resultados ^(13,14).

Equivalencia terapéutica hace referencia a equivalencia clínica y se basa en estudios clínicos cuyo objetivo es mostrar que el grupo experimental produce beneficios «equivalentes» a los del grupo control; por lo que en muchos casos será necesario realizar estudios de equivalencia terapéutica, para garantizar que las respuestas serán esencialmente las mismas, o por lo menos comparables, y que el genérico será intercambiable con el innovador o referente.

La determinación de la biodisponibilidad en humanos sigue siendo el método de elección para establecer bioequivalencia de productos de fuentes múltiples, en tanto que los modelos animales son métodos alternativos lo mismo que los procedimientos *in vitro*. Estos últimos son de gran utilidad para establecer la uniformidad lote a lote de un producto, son orientativos para inferir probables comportamientos de la forma farmacéutica en el medio biológico, pero de ninguna manera sustituyen a los estudios *in vivo*.

Adicionalmente, se debe reiterar que si un producto multifuente demuestra ser bioequivalente con el producto de referencia, es decir, si se concluye que las dos formulaciones son bioequivalentes, se asumirá que producirán el mismo efecto terapéutico, aunque,

si no se han comparado farmacodinámicamente, no se podrá decir con propiedad que sean terapéuticamente equivalentes^(15,16); así lo establece claramente el profesor e investigador Guillermo González Marín de la Universidad Católica de Chile (*“el efecto farmacológico (terapéutico o tóxico) debe correlacionarse con las concentraciones séricas. Si este principio no se cumple, la medición de las concentraciones séricas no tienen significado*).

En conclusión, el concepto de bioequivalencia implica la comparación *in vivo* de las biodisponibilidades, como parámetro farmacocinético, de un producto en estudio (medicamento multifuente) y un comparador o de referencia; calificándose al primero como bioequivalente si su valor de biodisponibilidad no difiere en más/menos 20% del valor del comparador, sin que el resultado signifique necesariamente la existencia de equivalencia terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuentes NI. Biodisponibilidad y bioequivalencia, como control de calidad para asegurar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos. Facultad de Química, UNAM. México DF, 2000.
2. Domenech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Peraire Guitar C. Tratado general de biofarmacia y farmacocinética, Vol. I y II. Síntesis SA. Madrid, 2013.
3. Malgor LA, Valsecia ME. Farmacología médica: Farmacocinética. Edit. Luis Diego Caballero Espejo. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: http://www.med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/.../cap2_farmacocinet.pdf.
4. Formentini EA. Libro de farmacología: biodisponibilidad y bioequivalencia. Universidad del Litoral. [En línea]. Acceso octubre 2014. Disponible en: <http://www.fcv.unl.edu.ar/.../EPA%20Programa%20y%20cronograma%20200>.
5. ABC SALUD. Definición de farmacocinética. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: <http://www.definicionabc.com/salud/farmacocinetica.php#ixzz3F5riuOB7>.
6. Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics, 7th ed. American Pharmacists Association. Cincinnati, 2009.
7. Arancibia OA. Biodisponibilidad de medicamentos conceptos y proyecciones. Biodisponibilidad de medicamentos. Simposio Internacional II y Coloquio sobre relación Universidad e Industria. Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Santiago de Chile, 1993.
8. FDA. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. Guidances (Drugs), 2010. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
9. Cime. Definiciones. 2008. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: <http://www.cime.fcq.unc.edu.ar/Manual%20para%20profesionales4-Definiciones.pdf>.
10. ICH. Guide Lines on drug bioequivalence requirements in the GCC Conuntries. [En línea]. Acceso octubre 2014. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf
11. OMS. Biodisponibilidad de los medicamentos: Principios y problemas. Serie de informes técnicos N° 536. Ginebra, 1974. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_536_spa.pdf.
12. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RedParf). Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia. 2008. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task
13. ANVISA. Medicamento genérico. Definiciones. 2008. [En línea]. Acceso octubre 2014. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+genericos/Medicamento+Generico>
14. Delgado SO, Puigventós LF, Pinteño BM Pere, Bosch V. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. [En línea] Medicina Clínica, Nov. 2007; 129(19). Consultado en octubre 2014. Disponible en: www.elsevier.es/.../equivalencia-terapeutica-concepto-niveles-evidencia.
15. Muñoz A, Obach R. Estudios de bioequivalencia. [En línea]. Consultado en octubre 2014. Disponible en: www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/lec10inv.
16. Iniesta JF, Guerra Flores P. Limitaciones de los estudios de bioequivalencia, aspectos prácticos. [En línea] Acceso octubre 2014. Disponible en: www.farmaindustria.es/farmaweb.

Manuscrito recibido el: 15/10/14

Aceptado para su publicación el: 20/10/14

Correspondencia:

Nombre: José Juárez Eyzaguirre
 Direccion: Jr. Puno 1002 – Lima 01
 Email: jjuaeze@unmsm.edu.pe