Acta Farm. Bonaerense **24** (2): 179-89 (2005)
Recibido el 22 de noviembre de 2004
Aceptado el 23 de diciembre de 2004

Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica.

Pietro FAGIOLINO *, Rosa EIRALDI & Marta VÁZQUEZ

Cátedra de Farmacología y Biofarmacia.Facultad de Química.
CC 1157, 11800 Montevideo, Uruguay.

RESUMEN. La idéntica biodisponibilidad entre dos equivalentes farmacéuticos hará que la exposición al fármaco en cualquier sitio del organismo sea también idéntica. Por lo tanto, al ser administrados a un individuo rendirán las mismas respuestas farmacodinámicas. Sin embargo cuando el cociente de biodisponibilidades difiere de 1, por ejemplo 0.8 o 1.25, tanto el cociente de las concentraciones sanguíneas como tisulares, y por consiguiente de las intensidades de los efectos farmacológicos, podrían rendir valores significativamente diferentes entre sí. En consecuencia, la equivalencia terapéutica no podría ser inferida aún cuando dos medicamentos demostrasen ser bioequivalentes individuales. En este contexto, la intercambiabilidad de medicamentos se entiende como una cuestión de interés colectivo que traslada su beneficio a la terapéutica individual mediante el uso racional de los mismos.

SUMMARY. "Interchange of Drugs. Therapeutic Bioequivalence and Equivalence". Two pharmaceutically equivalent drug products having the same bioavailability will yield the same body drug exposure, at any place measured, after their administration to an individual. So, their pharmacodynamic responses will be the same. In contrast, if the bioavailability ratio were different from 1 (e.*g.* 0.8 or 1.25), the blood drug concentration and the tissue drug concentration ratios could be even different from the former. In consequence, therapeutic equivalence might not be inferred even though both products have been assessed as individual bioequivalents. Interchangeability between two drug products should be understood as a social benefit, that may be profited by individuals throughout therapies carried out with a rational use of them.

INTRODUCCIÓN

Nuestros países están asistiendo a un proceso de globalización tan acelerado que no da tiempo para reflexionar sobre el real significado de algunos términos que se aplican a ciertas técnicas o prácticas del quehacer social. Un ejemplo de ello está en la cadena de producción-comercialización-utilización de medicamentos. Quizás la academia no haya contribuido a trasmitir claramente, por error o simplificación, los conceptos científicos y técnicos relacionados al tema. Además, los antagónicos intereses en juego de diferentes actores sociales complementan el cuadro, enviado mensajes inexactos o parcialmente ciertos. Finalmente, los centros mundiales desde donde parten las directivas han transitado por un indefinido dualismo entre biodisponibilidad y respuesta clínica como premisas regulatorias.

Entre las razones terapéuticas, económicas y políticas en favor de la intercambiabilidad, siempre se esgrimió la primera como argumento a utilizar en la regulación de un insumo sanitario como es el medicamento. El resultado de la prueba a la que vienen sometiéndose, en determinados países, dos medicamentos que contienen el mismo fármaco, en la misma dosis, en la misma forma farmacéutica y destinados a la misma vía de administración, equivalentes farmacéuticos, conduce a un juicio de bioequivalencia. La aplicación de este juicio en el uso de los mismos se asimila a equivalencia terapéutica, y en suma los medicamentos bioequivalentes serían equivalentes terapéuticos y por lo tanto inter-

PALABRAS CLAVE: Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Concentración tisular de fármaco, Respuesta farmacodinámica.
KEYWORDS: Bioavailability, Bioequivalence, Pharmacodynamic response, Tissue drug concentration.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. *E-mail:* pfagioli@fq.edu.uy

cambiables. Veremos seguidamente que el punto de vista terapéutico no sería el más apropiado para dirimir sobre la utilización clínica de dos equivalentes farmacéuticos.

Fragilidad del Algoritmo: Bioequivalentes - Equivalentes terapéuticos - Intercambiables

Dos medicamentos de acción sistémica presentan igual biodisponibilidad cuando al ser administrados a un mismo individuo logran la absorción del fármaco en igual extensión y velocidad. Habrán cumplimentado así iguales perfiles de concentración de fármaco a lo largo del tiempo en cualquier sitio del organismo. Es decir que el sistema fármaco-individuo presentará iguales respuestas farmacocinéticas para ambos medicamentos, y en consecuencia éstos serán bioequivalentes.

Dado que la actividad de un fármaco es el resultado de la concentración en los sitios de acción, ambos productos presentarán igual actividad y por lo tanto el sistema rendirá iguales respuestas farmacodinámicas (efectos). En este caso los efectos deseados y no deseados serán idénticos. O sea que ambos medicamentos podrían ser asumidos como equivalentes terapéuticos e intercambiables en el uso, al producir iguales riesgos y beneficios cuando se administran en idéntica posología.

Como todos los efectos que un fármaco produce no pueden ser medidos con la adecuada precisión y exactitud, e incluso ciertos efectos son aún desconocidos, se recurre a medir la concentración. Por ello la equivalencia terapéutica nunca es demostrada, sino solamente inferida de un prueba donde se comparan las concentraciones que rinden dos medicamentos.

En la práctica, la exposición del fármaco es cuantificada en sangre por ser a allí donde en principio llegan las moléculas administradas para luego distribuirse al resto del organismo, y por ofrecer en volumen y accesibilidad las condiciones apropiadas para un monitoreo seriado. Estas virtudes le otorgan al monitoreo sanguíneo de concentraciones la potencialidad de proveer una solución a dos problemas en forma simultánea. Por un lado se estaría registrando el acceso de moléculas activas para ser dispuestas por el organismo (biodisponibilidad sistémica), y por otro lado se haría previsión de la acción farmacológica dada la conexión de este fluido con todos los tejidos corporales, incluyendo aquellos donde se alojan los sitios de acción (biodisposición terapéutica).

Sin embargo, la lógica secuencia: igual biodisponibilidad - igual respuesta farmacocinética (bioequivalencia) - igual respuesta farmacodinámica (equivalencia terapéutica), se cumple certeramente mientras se mantenga el término **igual** desde el inicio de la cadena. De lo contrario, como veremos en este artículo, se estaría en una situación de gran fragilidad inductiva.

¿Qué se entiende hoy día por **igual** en el contexto de la bioequivalencia? ¿Sería pertinente exigirle a dos equivalentes farmacéuticos que rindan idénticas biodisponibilidades? ¿La exposición plasmática de fármaco responde exclusivamente a la biodisponibilidad? Estas son algunas de las varias interrogantes que iremos develando a continuación.

Aspectos estadísticos de la Bioequivalencia

Sin duda que los individuos no son iguales unos a otros, por lo que darán origen a diversos sistemas con el mismo fármaco. En una prueba de bioequivalencia se comparan dos productos, que comúnmente se denominan: **Test** y **Referencia**. Por dicho motivo es preferible hacer mención a dos sistemas cuando se los ensayan en un mismo sujeto: individuo-medicamento Test e individuo-medicamento Referencia. Para los N sujetos y dos medicamentos de una prueba se tendrán entonces 2N sistemas. A partir de la respuesta farmacocinética que brindan los 2N sistemas de la muestra, se trata de inferir la respuesta farmacocinética de la población de individuos sometidos a los dos medicamentos.

Tampoco son idénticas las diferentes unidades posológicas que integran un lote de producción, comprimidos por ejemplo, tanto en cantidad de fármaco como en excipientes, en capacidades de disolución, etc. Se admite por lo tanto que cada individuo al serle administrado un producto desarrollará un sistema individuo-medicamento variable, por cuanto le corresponda de diferencia atribuible a cada comprimido. También el mismo individuo es variable día a día, momento a momento, debido a diferentes circunstancias, haciendo de esta manera que el sistema medicamento-individuo sea variable no sólo por las razones previamente comentadas (intra-producto) sino también por razones intra-individuales.

En este complejo escenario pretender que cada sujeto exprese la misma respuesta farmacocinética cuando le son administrados uno u otro medicamento es francamente utópico, posible pero sumamente improbable. Por consiguiente, igual exposición significa razonable similitud de respuestas farmacocinéticas. En otras

palabras, en lugar de pretender que el cociente de respuestas Test/Referencia valga 1, se admite un corrimiento razonable de dicho valor.

Las regulaciones internacionales establecen para la bioequivalencia un intervalo de aceptación para el mencionado cociente comprendido entre 0,8 y 1,25 [1]. Las razones de un intervalo asimétrico no vienen al caso comentar [1,2], pero sí las razones de porqué dicha distancia respecto a 1 y de cómo se procesa la información del ensayo muestral para concluir bioequivalentes o no a los medicamentos Test y Referencia.

El porqué está sostenido por una supuesta ausencia de riesgo clínico frente a tratamientos que utilizasen ambos medicamentos en las mismas posologías, cuando éstos difieren en hasta un 20%. Otra razón es porque con los procedimientos actualmente vigentes se haría muy difícil concluir bioequivalentes a dos productos si el intervalo de aceptación fuera más pequeño. Incluso un medicamento comparado consigo mismo podría no satisfacer el criterio de bioequivalencia si se utilizaran intervalos muy exigentes.

El procesamiento de la información no evalúa la respuesta farmacocinética en cada sujeto de la muestra para inferir luego el comportamiento en cada individuo de la población. La conclusión de un estudio con dicha perspectiva conferiría a ambos medicamentos la denominación técnica de bioequivalentes individuales [3]. En su lugar, las conclusiones a que se arriban resultan de evaluar los valores medios muestrales para cada medicamento e inferir en consecuencia los respectivos valores medios de las respuestas farmacocinéticas en la población de individuos. Técnicamente se denomina la conclusión de bioequivalencia como promedio (bioequivalentes promedios).

Resumidamente, el tratamiento de los datos para investigar la bioequivalencia promedio apunta a estimar los valores medios de exposición (principalmente: área bajo la curva de concentraciones a lo largo del tiempo, ABC, y concentración máxima experimental, C_{max}) para cada medicamento y construir intervalos de confianza del 90% para el cociente de medias poblacionales Test/Referencia, con la meta de ser comprendidos éstos dentro del intervalo de aceptación [0.8-1.25]. La varianza residual de un estudio de bioequivalencia es utilizada para la construcción del intervalo de confianza y estaría contribuida por las variabilidades: intra-individual, intra-producto, error de estimación de la respuesta farmacocinética (derivados del protocolo experimental, del cálculo, del método de análisis de la concentración, etc.) e inter-producto para un sujeto constante (inter-individual de la respuesta relativa Test/Referencia).

El último contribuyente refiere a la real diferencia de rendimientos que presentan ambos medicamentos en cada uno de los individuos, si éstos se asumieran invariantes y todas las unidades posológicas de cada producto fueran idénticas entre sí. Es decir que, si no existiera variabilidad aleatoria ni en los individuos ni en cada producto, y tampoco error de estimación de la respuesta, la dispersión de resultados sería exclusiva consecuencia de la diferente respuesta individual frente a los dos medicamentos.

Las únicas formas de dar satisfacción al criterio de bioequivalencia promedio es que efectivamente las medias no difieran más de lo adecuado (menos del 20%), y que el error estándar de las medias presente el menor valor posible. Al ser este último directamente proporcional a la raíz cuadrada de la varianza residual e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del número de sujetos, un estudio concluyente requeriría de una varianza residual pequeña y una cantidad de sujetos lo suficientemente elevada.

La Figura 1 ilustra dos de las tres posibilidades límites de encontrarnos con resultados bioequivalentes promedios (cociente ubicado en el

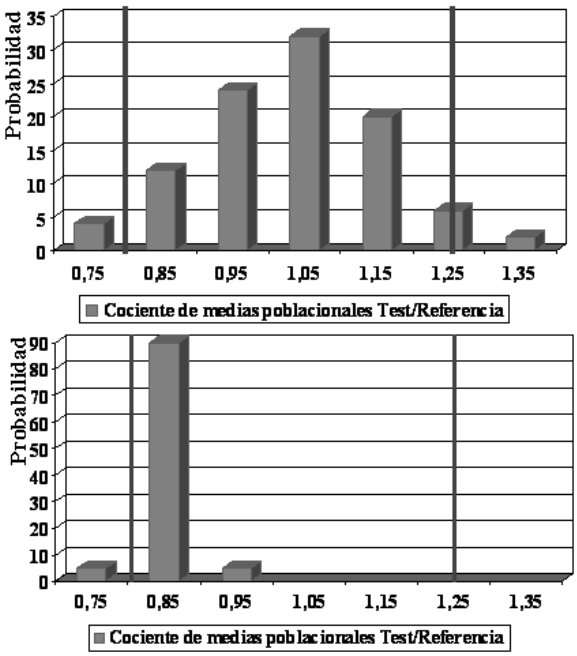

Figura 1. Histogramas mostrando la probabilidad de hallar el cociente de medias poblacionales Test/Referencia en intervalos comprendidos entre 0.7 y 1.4. Las líneas verticales en posición 0.8 y 1.25 marcan los extremos del intervalo de bioequivalencia.

centro del intervalo de bioequivalencia y error estándar grande, o cociente volcado a un extremo del intervalo y error estándar pequeño). Allí puede apreciarse que en ambos casos la probabilidad de observar el cociente de valores medios poblacionales por debajo de 0,8 y por encima de 1,25 es menor al 10%. Lo que no significa que la probabilidad de hallar dichos resultados en los individuos de la población sea del mismo tenor. Por el contrario, la probabilidad se incrementa sensiblemente. La Figura 2 ilustra cómo podría ser la distribución de valores individuales del cociente en ambas situaciones.

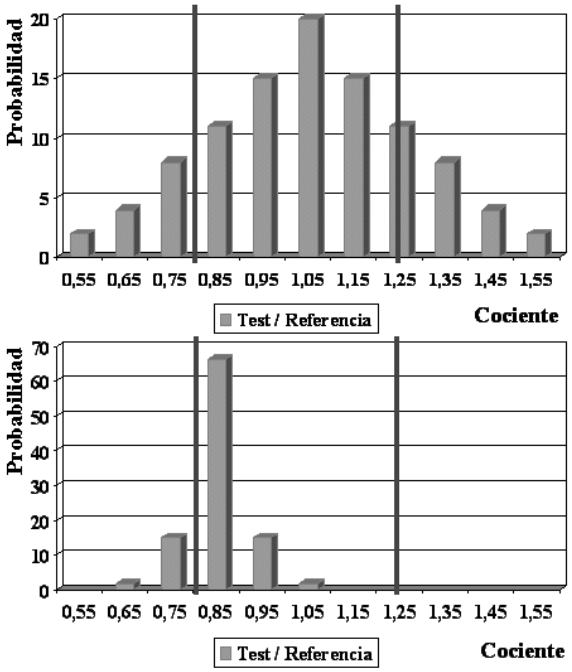

Figura 2. Histogramas mostrando la probabilidad de hallar cocientes individuales Test/Referencia en intervalos comprendidos entre 0.5 y 1.6. Las líneas verticales en posición 0.8 y 1.25 marcan los extremos del intervalo de bioequivalencia.

El caso ideal para disminuir el riesgo de observar cocientes individuales inequivalentes, ubicación al centro del intervalo con error pequeño, es poco frecuente de obtener cuando se comparan dos productos realmente competidores. Es decir, dos productos fabricados en empresas diferentes, que adquieren materias primas diferentes, utilizan excipientes diferentes, etc.

Dado que en los clásicos ensayos (en dos vías, aleatorios, cruzados y compensados) no existe forma de excluir la probable contribución de la variabilidad inter-individual de la respuesta relativa en la varianza residual del ensayo, no podría ignorarse la eventual bioinequivalencia de los medicamentos Test y Referencia en varios individuos de una población, aún cuando promedialmente el resultado del estudio hubiese concluido en un juicio de bioequivalentes. Es habitual observar que en varios sujetos el cociente Test/Referencia cae fuera del intervalo de bioequivalencia, no obstante construir intervalos de confianza aceptables para el cociente de valores medios. Esta es la razón por la cual no sea válido inferir que dos medicamentos sean bioequivalentes en cada individuo pese a serlos promedialmente.

La probabilidad de inferir tal condición entre los medicamentos que se comparan mediante el clásico procedimiento es bastante baja, debiéndose incluir un muy alto número de sujetos para revertirlo. Esto ha motivado a que no se incluyera la exigencia normativa de demostrar la bioequivalencia individual.

No obstante, en la actualidad se transita por resolver esta cuestión apuntando a diseños experimentales con repetición, es decir que un mismo sujeto se someta dos veces al mismo producto [4,5]. De esta manera habría posibilidad técnica de estimar la variabilidad de la respuesta que un medicamento produce en la población, y comparando mediante estimadores confiables tanto los valores medios como las varianzas de cada medicamento se estaría concluyendo en lo que se ha dado en llamar: bioequivalencia poblacional.

También estos diseños permitirían estimar la variabilidad interindividual de la respuesta relativa. Sería entonces ésta la oportunidad de dar satisfacción práctica al concepto de bioequivalencia individual. Como se puede intuir el número de sujetos, según estos diseños con repetición, podría no ser tan elevado, pero la duración de los estudios, la mayor posibilidad de deserción de los voluntarios, y la elevada carga analítica, los hacen aún restringidos en su aplicación y tan sólo sugeridos en determinadas situaciones [6,7]. Por lo tanto, no parece inminente su implementación en nuestra región, y en consecuencia la bioequivalencia promedio sigue siendo nuestro centro de debate.

Como síntesis de este capítulo estadístico podría aceptarse que, aún cuando 2 medicamentos resultasen bioequivalentes promedio existe una importante probabilidad de que los individuos de una población presenten respuestas farmacocinéticas relativas que se aproximen al borde del intervalo de bioequivalencia. Es más, en varios individuos de la población los medicamen-

tos evaluados podrían ser bioinequivalentes, y por lo tanto no intercambiables. En consecuencia, resulta un buen punto de partida para continuar con el desarrollo del tema aceptar que hoy en día los medicamentos declarados bioequivalentes, rendirán en la mayoría de los individuos exposiciones relativas de fármaco en sangre diferente a 1. Considerando a los individuos aisladamente, dicho distanciamiento podría estar más volcado hacia diferencias del 20% que del 0%. Los nuevos lineamientos previstos para la evaluación de la bioequivalencia individual tampoco evitan un cociente de respuestas distinto a 1. Es más, apuntan a evitar la dispersión de dicho cociente entre los diferentes individuos, pudiéndose así arribar en el conjunto de la población a una importante concentración de cocientes cercano a los bordes de la bioequivalencia.

En cierta medida este concepto se compatibiliza adecuadamente con la libre competencia que sobreviene al momento de caducar la comercialización en exclusividad que poseía el Laboratorio Innovador, garantizándole al conjunto de la población un rendimiento clínico del medicamento competidor que no se aparte más de lo razonable, en cuanto a riesgos y beneficios, del medicamento líder.

Exposición de Fármaco en sangre versus Biodisponibilidad

Habitualmente se soslaya la contribución del *clearance* (depuración o clareado) en el resultado de la respuesta farmacocinética de un sistema, haciéndose énfasis en solamente la biodisponibilidad. Sin embargo como es sabido ambos participan en el perfil de exposición sanguínea de la droga administrada. Precisamente, los protocolos de bioequivalencia no sólo pretenden reproducir las condiciones experimentales para que se expresen en los sujetos la real diferencia de biodisponibilidad entre los medicamentos, sino que el estricto cumplimiento del protocolo a lo largo de todas las horas de muestreo, que incluso sobrepasan la vigencia del proceso de absorción, apunta a mantener iguales condiciones de distribución y eliminación - disposición - tras ambas administraciones. Por lo tanto, en circunstancias donde un exigente protocolo se hubiese cumplido estrictamente parecería válido atribuir como causa de diferentes exposiciones, la existencia de diferentes biodisponibilidades. Sin embargo la realidad no es tan simple dado que la absorción puede condicionar a la disposición.

Los ejemplos más conocidos y difundidos son aquellos que involucran saturaciones en algún proceso de disposición. Tal el caso de la fenitoína, fármaco anticonvulsivante, en donde la propia concentración de droga reduce la depuración de acuerdo a una cinética de Michaelis-Menten [8]. En este caso una determinada diferencia de biodisponibilidad (por ejemplo, menor al 20%) puede ocasionar una superior diferencia en concentraciones (hasta varias veces mayor al 20%). Esto ocasiona el problema de que tal vez no se logre observar en dosis única la disímil exposición, pero sí se exprese durante el tratamiento en dosis múltiple. Se han sugerido acciones que van desde realizar los estudios en dosis múltiple hasta reducir el intervalo de bioequivalencia si se ejecutan en dosis única. Parece primar entonces la exposición con miras al efecto farmacológico, más que la exposición como forma de evaluar la biodisponibilidad. Este es un buen ejemplo que muestra la dualidad conceptual en el tema.

En oposición tenemos los casos de fármacos que saturan su unión a proteínas plasmáticas [8] (ácido valproico). La mayor biodisponibilidad aumentaría la depuración al incrementarse transitoriamente la concentración, haciendo que definitivamente no se aumenten los niveles plasmáticos del fármaco o se produzca en menor extensión. El resultado de un estudio en estas condiciones podría expresar una menor exposición relativa (menor al 20%) que la verdadera diferencia entre las biodisponibilidades de los productos Test y Referencia (quizás bastante mayor al 20%). Dado que estos casos no entrañarían un riesgo terapéutico, no se han propuesto acciones correctivas en los protocolos de estudios o en los márgenes de aceptación de la bioequivalencia. Aquí queda tácitamente asumido que la equivalencia terapéutica es más relevante que la equivalencia de biodisponibilidad a la hora de discernir sobre la intercambiabilidad.

No solamente en forma pasiva, tal como se mencionó previamente, la disímil biodisponibilidad entre los medicamentos puede modificar la depuración de manera diferencial en los sujetos, también activamente el fármaco que ingresara a mayor velocidad o en mayor extensión desde uno de los productos podría alterar la depuración. Imagínese el caso de fármacos con acción diurética y que se eliminaran aunque sea parcialmente por excreción renal, o el caso de fármacos con acción cardiovascular directa o mediada por el sistema nervioso autónomo y que al modificar la perfusión sanguínea por el órgano eliminador alterasen su propia depuración. Evidencias de afectación en la eliminación por diuresis se han reportado para teofilina [9].

Estudios simulados con digoxina [10] y con cafeína [11] ponen de manifiesto la eventualidad de que una inspección de las concentraciones sanguíneas pudiera enmascarar la verdadera biodisponibilidad.

Parece claro entonces que la exposición sanguínea del fármaco no garantiza conclusiones acerca de la biodisponibilidad relativa entre dos medicamentos, pudiendo quedar sobre- valorada o subvalorada la real diferencia de este atributo entre ambos productos.

Exposición en el espacio Intra-vascular versus Exposición en el espacio Extra-vascular

Con la pesada carga a cuestas de que salvo sean iguales las biodisponibilidades entre los productos que se comparan las exposiciones en sangre no expresarían inequívocamente la real diferencia existente, veremos si es posible trasladar sin ambigüedad la exposición observada en el plasma sanguíneo al espacio extra-vascular, donde se encuentra la enorme mayoría de los sitios de acción farmacológica.

Se menciona el plasma dado que allí es donde reside la masa de droga potencialmente apta para transferirse al espacio intersticial y por ende a las células del tejido que está siendo irrigado. Sin embargo este proceso de transferencia tiene lugar a nivel de los capilares del aparato circulatorio, y lo que normalmente se mide es la concentración plasmática o sérica de fármaco, extrayendo sangre desde las venas. Aunque parezca menor la discrepancia, existen claras evidencias a favor de la dispar evolución temporal de las concentraciones arteriales, capilares y venosas de un fármaco administrado al individuo [12,13].

Una eventual diferencia de velocidad de ingreso de fármaco al organismo, como se muestra en la Figura 3, podría registrar diferencias en el tiempo de máxima concentración plasmática venosa, pero dado que las áreas bajo la curva de concentraciones y las máximas concentraciones venosas muestran apartamientos aceptables entre los productos, la conclusión podría ser de bioequivalencia. El tiempo de máxima concentración venosa desplazado en el eje horizontal, a la vez de no ser determinante para la bioequivalencia, abonaría a favor de un pequeño corrimiento sin consecuencias de magnitud en los registros de concentración tisular. Sin embargo la misma figura muestra que la exposición relativa en sangre arterial presenta una superior distancia de niveles entre ambos medicamentos. La mayor diferencia de concentración arterial existente durante el ingreso de fármacos al organismo se trasladaría más rápidamente al espacio extra-vascular de los tejidos que al propio tramo venoso del aparato circulatorio [12], pudiendo impactar significativamente en la actividad de aquellos fármacos que presentan muy rápido acceso al sitio de acción [13]. Este es el caso opuesto de fármacos con sitio de acción ubicado en compartimientos de lento equilibrio con la sangre, donde la diferencia de concentraciones máximas plasmáticas se minimizan en la biofase.

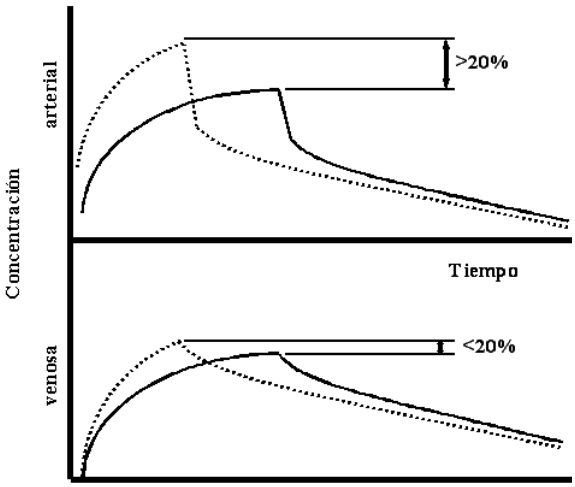

Figura 3. Exposición relativa de 2 medicamentos (trazo continuo o punteado) según el tramo del aparato circulatorio considerado (gráfico inferior o superior). La diferencia de niveles máximos de fármaco en el plasma venoso (bioequivalentes) subestima la real diferencia existente en el plasma arterial (bioinequivalentes) durante el ingreso de moléculas al organismo.

Artículos de recientemente publicación [14-16] estarían revelando un impacto hasta el momento insospechado de la distribución del gasto cardíaco sobre la distribución de fármacos entre los espacios intra- y extra-vasculares. La experiencia en sistemas cerrados [15] evidenció una desigual distribución de solutos entre dos espacios que, sin tener contacto físico, estaban comunicados a través de un líquido en circulación paralela, cuando se establecía una desigual alimentación de caudales en dicho fluido de intermediación.

La Figura 4 ilustra esquemáticamente la experiencia a través de un modelo de 3 compartimientos, donde el que se ubica entre medio de los dos restantes presenta una circulación paralela de fluido, según el dibujo que también se muestra en dicha figura. El punto incluido en el modelo tricompartimental representa el centro de la masa en movimiento. Podríamos resumir que, la exclusiva modificación de caudales en un sistema simétrico proporciona una masa en

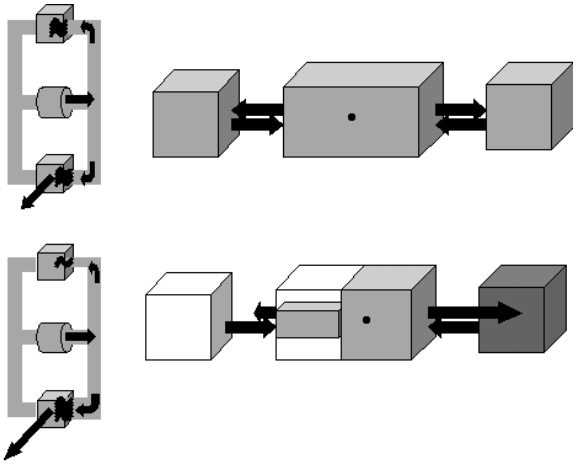

Figura 4. Transferencia de moléculas en sistemas cerrados, donde el compartimiento que intercomunica a los dos restantes presenta una circulación paralela de fluido según el esquema ubicado a la izquierda de cada caso. La parte superior muestra el caso en que la distribución de caudales es equivalente hacia ambos lados. La parte inferior ilustra el caso de una desigual distribución de flujos, produciendo una masa de moléculas en movimiento con destino preferencial hacia el extremo que recibe mayor caudal.

movimiento que se reparte inequitativamente en el compartimiento de interconexión, excepto cuando la distribución de flujos es 50% para ambos lados.

El sistema cerrado de la Figura 4 reproduce fielmente el caso de un sistema abierto una vez alcanzado el estado estacionario. En dicho sistema el ingreso y la pérdida de masa tendría lugar hacia y desde el compartimiento central. Al momento de igualarse las velocidades de ingreso y de salida del sistema se obtendría el estado estacionario. Proyectándose a un modelo más complejo en tamaño, pero conceptualmente similar, se llegaría a la representación del cuerpo y su aparato circulatorio, tal como se muestra en la Figura 5. Dicha figura da cuenta de una disímil concentración tisular a la que se arribaría en determinadas zonas extra-vasculares en dos situaciones de distribución de gasto cardíaco distintas, aún cuando en sangre la concentración de fármaco resultase la misma.

Imaginemos un fármaco de acción cardiovascular y dos medicamentos presentando biodisponibilidades que difieran en 20%. Durante el tratamiento crónico el producto con mayor biodisponibilidad originaría mayores concentraciones del fármaco en todos los sitios del organismo. Este exceso de concentración en el entorno de algunos receptores de acción cardiovascular podría motivar una redistribución del gasto cardíaco de tal manera que el medicamento más biodisponible acumulara más del 20% de masa en un compartimiento, donde a su vez se alojasen receptores de diferente acción, en detrimento de algún otro sitio. El resultado final sería: una razonable diferencia (20%) de la concentración plasmática entre los productos (bioequivalencia), una desaconsejada distancia de niveles (mayor a 20%, bioinequivalencia) en un determinado sitio con consecuencias sobre la intensidad del respectivo efecto farmacológico, y una diferencia menor al 20% en otro compartimiento. En conclusión, los productos serían bioequivalentes o no dependiendo de donde se realizara la medición de concentraciones.

Historias como la que imaginamos podrían construirse con otros desenlaces, pero lo dramático es que no serían sólo historias sino realidades dado que el impacto de la fracción del gasto cardíaco en la distribución de moléculas entre los compartimientos, y la consecuente salida de moléculas desde el organismo, es un hecho cotidiano de la disposición de los fármacos, regido tanto por la cronofisiología cardiovascular [17,18], por el ejercicio físico [10], por la fisiopatología cardiocirculatoria [19], como por la propia acción de los fármacos a través de efectores vasculares [20,21].

En resumen, tampoco la observada exposición plasmática relativa entre dos medicamentos podría extrapolarse a los espacios extra-vasculares, a menos que ambos presentasen iguales biodisponibilidades.

Pero aún desatendiendo estos alertas, supongamos que efectivamente se trasladase cuantita-

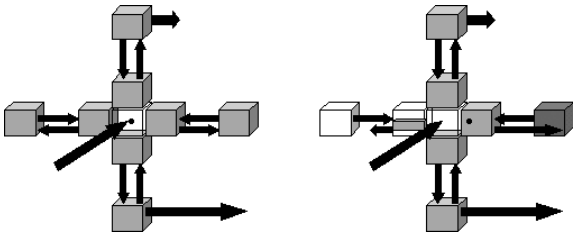

Figura 5. Esquema compartimentalizado del cuerpo humano. El ingreso de fármaco procedente de 2 medicamentos se conduce hacia el espacio intra-vascular del aparato circulatorio (compartimentos agrupados en cruz). Desde allí se intercambia con el espacio extra-vascular, donde residen los sitios de acción, los sitios de salida al exterior, etc. El esquema de la derecha ejemplifica el posible impacto de administrar un medicamento conteniendo un fármaco de acción cardiovascular, con biodisponibilidad levemente superior al que se administra según el esquema de la izquierda. Una diferente distribución del gasto cardíaco, derivado de la diferente biodisponibilidad, estaría ocasionando una disímil distribución de moléculas entre compartimientos extra-vasculares.

tivamente la misma diferencia observada en las exposiciones plasmáticas a los sitios de acción, ¿sería pertinente manejar el concepto de bioequivalencia como sinónimo de equivalencia terapéutica? ¿podría suscitarse el caso de que algún fármaco no admitiese la posibilidad de productos terapéuticamente equivalentes? Estas cuestiones serán tratadas seguidamente.

Exposiciones efectivas y seguras en los sitios de Acción: Relación entre la Intensidad del Efecto y la Concentración

Se acepta como válido para numerosas acciones el mecanismo descrito por la teoría de ocupación de receptores, en la cual el fármaco uniéndose a ellos induciría la respuesta farmacodinámica de los sistemas. Eso trae aparejado, para los efectos que son inmediata consecuencia de la acción, una relación entre las respuestas farmacodinámicas y las concentraciones de fármaco en la biofase del tipo que se muestra en la Figura 6.

La mencionada figura agrupa en un mismo gráfico distintos efectos que un fármaco produce en el individuo, y cuyas intensidades se corresponden con la concentración de moléculas, que muestra la abscisa, en cada sitio de acción. La conclusión es que las respuestas farmacodinámicas a dos medicamentos presentarán intensidades relativas dependientes del efecto considerado y del nivel de concentración alcanzado. Por ejemplo, una diferencia del 20% en determinado nivel de concentración podría ocasionar diferencias de intensidades del 0, 40 y 60% en cada uno de los 3 efectos que el mismo fármaco produciría en el individuo según la figura 6. Esta observación es lógica consecuencia de la relación no lineal existente entre la concentración y la intensidad del efecto farmacológico. La situación podría aún ser más dramática si la respuesta farmacodinámica fuese consecuencia de acciones tipificadas como de “todo o nada”. Por ejemplo, los anticonvulsivantes detienen o no una crisis convulsiva atendiendo a la capacidad de bloquear o no un estímulo nervioso. Es decir, se estará frente a un control efectivo del problema con sólo superar el umbral de concentración anticonvulsivante.

La literatura fármaco-terapéutica ha omitido en general esta forma de ver el problema, simplificando el tema con la consideración de rangos o ventanas terapéuticas. Se han establecido franjas de concentraciones plasmáticas en donde mayormente se resuelven los casos terapéuticos. El punto de conflicto es que dichas ventanas no responden a cada uno de los pacientes sino que dan una visión poblacional media. La variable relación plasma-sitio de acción, según se comentó en el apartado previo, motiva que no todos los individuos presenten los mismos rangos terapéuticos, tanto en valor de concentración como en amplitud de los márgenes. Además, tales márgenes no pueden necesariamente implicar la misma intensidad de efectos deseados como de no deseados en todo lo ancho de la ventana terapéutica. Solamente han hecho referencia a las concentraciones que resuelven los casos en un grado razonable de efectividad y tolerancia de efectos secundarios.

Resultaría por lo tanto muy cuestionable, aún cuando los medicamentos Test y Referencia rindiesen concentraciones bioequivalentes, presuponer que todos los individuos presentasen idénticas ventanas terapéuticas. En la práctica podría suscitarse el caso de que con un medicamento las concentraciones no dieran síntomas negativos (ineficacia o toxicidad), aunque ubicándose cerca de uno de los márgenes de la ventana terapéutica del paciente, pero al cambiar por el medicamento bioequivalente (20%

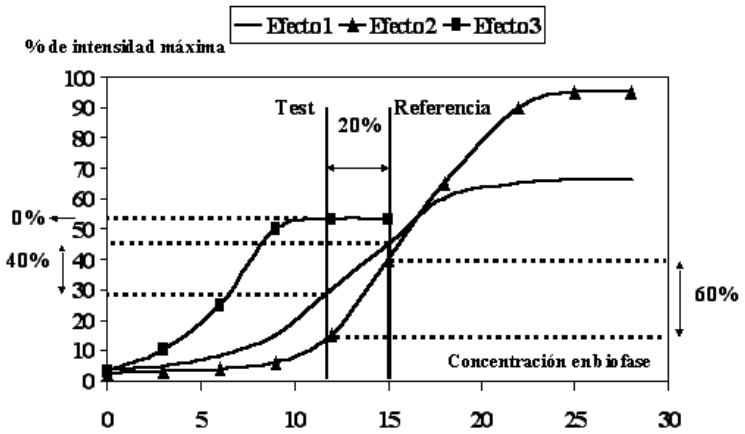

Figura 6. Relación no lineal entre la concentración de fármaco en los sitios de acción (biofases) y la intensidad de la respuesta farmacodinámica. Una misma diferencia de concentraciones (20%) entre medicamentos (Test y Referencia) impacta de manera distinta según el efecto que se considere (40% - efecto 1; 60% - efecto 2; 0% - efecto 3).

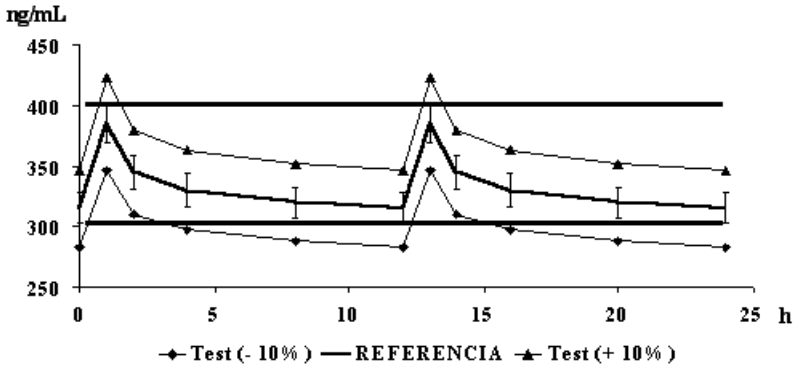

Figura 7. Fármacos con estrecho margen terapéutico pueden originar en determinados individuos la imposibilidad de aceptar como intercambiables a medicamentos bioequivalentes (exposiciones relativas menores al 20%). Las líneas horizontales ubicadas en 300 y 400 ng/mL representarían las concentraciones mínima efectiva y mínima tóxica respectivamente.

de diferencia) y siguiendo el mismo esquema posológico la situación se podría tornar totalmente inadecuada.

El gran conflicto que a esta altura del artículo parece irresoluble es haber confundido una acción realmente individual, como sin duda es la terapéutica, con una actitud pretendidamente individual para resolver un problema social, como creemos es el tema de la intercambiabilidad de medicamentos. Ha sido pretendidamente individual en la medida que se partió del concepto de rango terapéutico aplicado a un individuo medio que no existe. No todos los individuos presentan la misma amplitud de ventana terapéutica, o dicho de otra forma, no todos los individuos responden con el mismo grado de eficacia y tolerabilidad frente al mismo salto de concentraciones. Pudiera darse el caso que para un determinado fármaco, y en determinados individuos, no fuese posible aplicar estrictamente el concepto de equivalente terapéutico a ningún otro medicamento que no sea el que viene resolviendo eficientemente su problema (Figura 7), y de esta forma coartar la presentación en el mercado de un producto con beneficio socioeconómico para la mayoría de la población.

Replanteamiento de la Intercambiabilidad y Solución al Dilema entre Terapéutica y Utilización de Medicamentos

En un marco de libre competencia entre las empresas productoras de medicamentos es admisible un razonable distanciamiento de las biodisponibilidades entre productos equivalentes. En protección al consumidor dicha diferencia debe ser regulada, para que éste elija también libremente ante la oferta de medicamentos.

La diferencia de biodisponibilidad entre equivalentes farmacéuticos, aunque pequeña, debe ser entendida como un atributo que liberaliza el precio del medicamento frente a una similar capacidad de ingresar el fármaco al organismo tanto en cantidad como en velocidad. Bajo ningún concepto debe entenderse la intercambiabilidad basada en la similitud de biodisponibilidad como un equivalente rendimiento terapéutico.

La intercambiabilidad de medicamentos durante el uso, que en inglés se denomina *switchability* y en español podría traducirse como sustitutividad, es un valor que lo dirime cada paciente de manera intransferible en un marco de seguimiento profesional de la terapéutica individualizada al caso. El riesgo de una inadecuada sustitución estaría minimizado por la garantía que le transfiere la sociedad regulando la intercambiabilidad al momento de la prescripción, en inglés *prescribability or interchangeability*, sobre la base de haberse evaluado una razonable similitud del rendimiento de ambos medicamentos tras la aplicación tecnológica realizada por dos empresas competidoras.

La intercambiabilidad se transforma así en un atributo con valor social, que como tal responde a los intereses de la mayoría. Por lo tanto se la debiera estudiar y evaluar con herramientas propias de las ciencias sociales, es decir a través del rendimiento medio (media) y de la dispersión tipo (error estándar), según se ha venido haciendo con la bioequivalencia promedio o se intenta perfeccionar con la bioequivalencia poblacional.

Los intereses sociales cambian la perspectiva de las razones que al principio de este artículo se mencionaron a favor de la intercambiabilidad. Las que primarían en este nuevo contexto no serían las razones terapéuticas, netamente individuales, sino las políticas y económicas, propias integrantes de las ciencias sociales. En lo político, la necesidad es permitir el mayor acceso de la población a los medicamentos, siendo la económica una de las herramientas que contribuyan a dicho objetivo, además de tender a una disminución del gasto social en el rubro sa-

lud. Para que el beneficio repercuta en cada uno de los integrantes de la sociedad, con el menor riesgo individual, se hace imprescindible potenciar la correcta utilización de los medicamentos. Aquí está reservada una trascendente participación profesional del farmacéutico como nexo entre la industria y el paciente, para asegurar que el beneficio se acumule realmente en el único destinatario de los medicamentos.

Como se discutió en este artículo, no sería inequívoca la medición de biodisponibilidad a través de la exposición de fármaco en sangre, a menos que se tomaran los recaudos para evitar la acción de éste sobre la disposición en el organismo. En contraposición a lo que varias veces se sugiere de elevar las concentraciones para detectar diferencias, se propone justamente evitar que la concentración de fármaco pueda enmascarar la real diferencia de biodisponibilidad.

En un terreno de neta protección y racionalización del gasto económico y ético se manejan alternativas de evaluación *in vitro* [22], en donde la similitud de perfiles de liberación del fármaco en diversas condiciones experimentales pueda ser suficiente para establecer la intercambiabilidad. La evaluación *in vivo* estaría reservada a los casos de pretendida modificación del patrón de liberación de un producto con respecto a otro que ya estuviese en uso, de inadecuado cumplimiento de los requerimientos *in vitro,* de manifiesta y documentada inconveniencia en la intercambiabilidad dirimida *in vitro,* o del legítimo conflicto de intereses esgrimido por la parte perjudicada en beneficio del interés último del consumidor. Este punto de vista, aunque muy afín a la coyuntura local y regional, no es ajeno al sentimiento universal en materia de reducción del costo de los ensayos y de la utilización de voluntarios humanos en la investigación sobre intercambiabilidad [23].

CONCLUSIONES

La lógica que transita desde la biodisponibilidad, pasando por la concentración, hasta finalizar en el efecto farmacológico para dirimir sobre la intercambiabilidad, choca con la natural variabilidad de los sistemas biológicos. Por lo tanto existe la real posibilidad de que dos medicamentos puedan presentar diferencias en los distintos individuos, ya en el primer eslabón de la cadena inductiva.

La diferencia permitida entre las biodisponibilidades de dos productos puede ser tan arbitraria como se quiera. Pero no sería justo para la competencia ni para la propia sociedad, ávida de ofertas más asequibles, exigir una casi identidad que perpetuaría en los hechos la exclusividad de comercialización a la empresa innovadora.

La salvaguarda de los derechos del consumidor no pasa solamente por la regulación del producto en pro de su beneficio, aunque sí deba garantizar un atributo verificable en el conjunto de la sociedad, sino también por la regulación del uso del producto, que en el rubro medicamento involucra a actores profesionales de características insustituibles: médicos y farmacéuticos.

Un beneficio social impacta realmente en el paciente si éste es asistido en el correcto aprovechamiento del mismo. El farmacéutico es el profesional que reúne las cualidades óptimas para realmente expandir el beneficio de la intercambiabilidad entre los consumidores. Conoce la materia prima, la industrialización, la calidad del producto, el devenir del medicamento, y del fármaco, una vez administrado al individuo, y su farmacodinamia.

La evaluación de la diferencia razonable entre los medicamentos no debe sumar en contra del avance que realmente significa conocer la intercambiabilidad de los mismos. Debiera ser lo suficientemente económica para evitar que se transforme en un obstáculo tanto para la oferta como para el acceso al medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The United States Pharmacopeia, 27 ed. (2004) págs. 2519-24.
2. Steinijans V.W., W.W. Hauck, E. Diletti, D. Hauschke & S. Anderson (1992) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **30**: 571-5.
3. Anderson S. & W.W. Hauck (1990) *J. Pharmacokinet. Biopharm.* : 259-73.
4. Patnaik R.N., L.J. Lesko, M.L. Chen, R.L. Williams & FDA Individual Bioequivalence Working Group (1997) *Clin. Pharmacokinet.* **33**: 1-6.
5. United States Department of Health and Human Services, FDA, CDER (2001) *"Guidance for Industry. Statistical approaches to establishing bioequivalence"*. Disponible en internet: http://www.fda.gov/cder/guidance/3616fnl.pdf
6. United States Department of Health and Human Services, FDA, CDER (2003) *"Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products - General considerations*". Disponible en internet: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

7. Chen M.L. & L.J. Lesko (2001) *Clin. Pharmacokinet.* **40**: 701-6.
8. Taylor W.J. & A.L. Finn, editors (1981) "Carbamazepine - Ethosuximide - Phenobarbital/Primidone - Phenytoin - Valproic acid: Therapeutic use and serum concentration monitoring" in: *"Individualizing Drug Therapy"* Gross, Townsend, Frank, Inc., Vol. 2, págs. 1-118.
9. Tang-Liu D.D.S., T.N. Tozer & S. Riegelman (1982) *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **10**: 351-64.
10. Fagiolino P., R. Eiraldi & M. Vázquez (1996) *Acta Farm. Bonaerense* **15**: 225-38.
11. Wilson F.M., J.C. Coronel & P. Fagiolino (2001) *Proceedings of VI Pharmatech [Sociedade Brasileira de Technologia Farmacêutica - Association de Pharmacie Galénique Industrielle] Recife, Brazil, 5-8 August, 2001,* págs: 131-2.
12. Fagiolino P. (1999) *"Monitorización de fármacos en saliva: aplicaciones biofarmacéuticas, farmacocinéticas y terapéuticas",* P. Fagiolino (ed.), apoyo de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República, Montevideo, págs. 9-121.
13. Gourlay S.G. & N.L. Benowitz (1997) *Clin. Pharmacol. Ther.* **62**: 453-63.
14. Fagiolino P. (2002) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **27**: 79-81.
15. Fagiolino P., F. Wilson, E. Samaniego & M. Vázquez (2003) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **28**: 147-53.
16. Fagiolino P. (2004) *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**: 43-9.
17. Lemmer B. (1997) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **35**: 458-64.
18. Olano I., M. Vázquez & P. Fagiolino (1998) *J. Pharm. Clin.* **17**: 153-6.
19. Eiraldi R. (1997) *"Interacciones con referencia a la Digoxina"* Tesis doctoral defendida en Mayo/1997, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo.
20. Vázquez M., A. Boronat, I. Olano, S. Sánchez, P. Mujica & P. Fagiolino (2002) *Revista OFIL* **12**: 12-9.
21. Eiraldi R., S. Sánchez, I. Olano, M. Vázquez & P. Fagiolino (2004) *Revista OFIL* **14**: 13-23.
22. Fagiolino P. (2004) "Proyecto de regulación para un uso racional de medicamentos en el Uruguay" en *"Escenarios posibles de desarrollo del sector farmacéutico de producción nacional"* editores: Facultad de Química - Universidad de la República, Anexo F, págs. 109-24 *.
23. United States Department of Health and Human Services, FDA, CDER (2000) "Guidance for Industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-released solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Disponible en internet: http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

* Puede solicitarse copia electrónica del Proyecto a: pfagioli@fq.edu.uy