

Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos

José Antonio Palma-Aguirre, Octavio Barreiro Perera
Jefatura de Control de Calidad, Instituto Mexicano del Seguro Social

(Recibido, Marzo 16, 1992; aceptado, Marzo 25, 1992)

En este amanecer farmacológico de los noventas, anhelante por el descubrimiento de hallazgos terapéuticos útiles, no existe lugar para el hipocondriaco, el misántropo ni el atrabiliario. Es decir, para el pesimista. Concluyeron los años ochentas, y octogenarios, han transcurrido a lo largo de este siglo penando en guardar chispazos de genialidad en materia de investigación farmacológica; en soñar con trascendentes publicaciones científicas; en esperar momentos de grandeza, y de hilvanar días, semanas, meses y años en la expectativa de vivir utópicas bonanzas terapéuticas, comenzando una trayectoria que nunca ha podido alcanzar el calificativo de epopeya. Se establece lo anterior, dado el importante compromiso que Hipócrates heredó a los médicos, inmersos en esa difícil misión de proporcionar salud a sus pacientes, entendida como el estado de bienestar bio-psico-social.

En el entorno biológico, la enfermedad se presenta a veces sigilosa, otras infatigable y muchas más disfrazada con múltiples caretas que, en ocasiones, conforman síndromes característicos y, en otras, complicados galimatías. El médico debe desenmascararla al establecer un diagnóstico preciso y aniquilarla administrando un tratamiento eficaz. Los medicamentos participan en gran medida en el éxito de este difícil compromiso. Supongamos que el médico establece un diagnóstico y elige un medicamento destinado al tratamiento de dicho padecimiento. Sin embargo, ¿quién le garantiza que los medicamentos sistémicos administrados por vía oral o parenteral alcancen la circulación general en su forma farmacológica activa para ser distribuidos en todo el cuerpo y ejercer sus efectos terapéuticos en el sitio de acción?

Los médicos consideran ampliamente que esta condición se presenta con toda certeza para la mayoría

de los fármacos. Es una realidad insoslayable que el ingreso completo a la circulación general está asegurado exclusivamente cuando el producto farmacológico se inyecta por la vía intravenosa. En otras rutas de administración, y particularmente la vía oral, con frecuencia se presentan sólo fracciones del fármaco administrado en la circulación sistémica. Un gran avance en la farmacoterapia de los últimos años ha sido la demostración de biodisponibilidades incompletas y variables de los fármacos. Además, el médico tiene múltiples alternativas para seleccionar el producto comercial de su preferencia, basado en su propia experiencia o en la propaganda de la industria farmacéutica. En todo el mundo existen los medicamentos genéricos, llamados también "duplicadores", los cuales teóricamente poseen idénticas propiedades que el preparado innovador.

En México, el Sector Salud tiene la difícil función de atender las necesidades médicas de la población nacional. Esta importante misión está relacionada con muy diversos factores; entre ellos, tal vez de los más importantes, es el disponer de un Cuadro Básico de Medicamentos que incluye a los fármacos prototipo¹. Dichos medicamentos son el recurso terapéutico más utilizado por los médicos en los distintos niveles de atención que brinda el Sector Salud. Es menester realizar todas las pruebas analíticas que respalden su calidad, y es gran responsabilidad la de seleccionar los productos farmacéuticos de mejor calidad, correspondientes a cada uno de los medicamentos genéricos contenidos en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud (CBMSS). Dichas pruebas incluyen: su identidad, pureza, uniformidad de contenido y potencia, entre otros. Sin embargo, queda aún por dilucidar cual es el comportamiento del medicamento en el organismo humano cuando se administra con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, y esto sólo se consigue mediante estudios de investigación farmacológica, entre los que destacan

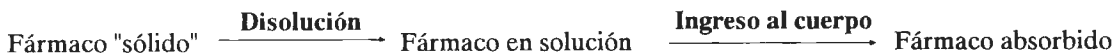
de manera preponderante los que permiten conocer la disponibilidad del medicamento para ejercer su efecto biológico en el organismo; esto es, su biodisponibilidad.

Definición de biodisponibilidad. Existen múltiples definiciones que se han acuñado para establecer el concepto de biodisponibilidad. Dicho concepto fue desarrollado al principio de los años sesentas cuando se dieron cuenta que el mismo ingrediente farmacológico activo, a la misma dosis pero con diferente formulación, no tiene las mismas propiedades terapéuticas y/o toxicológicas, cuando dos formulaciones se administran de acuerdo al mismo régimen de dosificación. Desde aquellos tiempos se han hecho grandes esfuerzos para expresar definiciones y guías (lineamientos) para protocolos experimentales, especificación de metodología analítica, cálculo de parámetros farmacocinéticos específicos, procedimientos estadísticos y la relevancia clínica de los estudios de biodisponibilidad. A través de los años se ha vuelto evidente la existencia de ciertas sustancias activas o situaciones particulares que hacen a las definiciones sólo parcialmente aplicables. Se han propuesto muchas definiciones de biodisponibilidad encaminadas a describir en forma precisa lo que significa este importante concepto². Se considera que la definición que más se aproxima a su real concepto es la siguiente: "Biodisponibilidad significa la velocidad y cantidad en la cual el fármaco activo o molécula terapéutica de un producto farmacéutico se encuentra disponible (accesible) en el sitio de acción o en un medio biológico del cual se supone refleja accesibilidad al sitio de acción"³.

Determinación de biodisponibilidad. La medición de la biodisponibilidad de un fármaco requiere de métodos analíticos específicos y sensibles para la determinación de las concentraciones del medicamento en los líquidos corporales humanos⁴. En realidad, la gran ventaja que tienen los estudios de biodisponibilidad es contar con modernas técnicas de determinación analítica como son la cromatografía líquida de alta resolución, la espectrofotometría y otras más.

Después de la administración de un medicamento en dosis única, las muestras sanguíneas pueden obtenerse de una vena periférica, después se centrifugan y, finalmente, se obtiene el plasma que se congela hasta su análisis.

La importancia de la disolución de la forma



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

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

La causa principal de las diferencias en la absorción de un fármaco de diversas formulaciones es la **disolución**. Los productos comerciales deben satisfacer las especificaciones farmacopéicas vigentes. Estas normas, sin embargo, han sido elaboradas principalmente para los análisis de contenido y pureza del ingrediente activo. Existen muy pocas normas para la gran cantidad de ingredientes inertes (excipientes) que se usan para estabilizar al medicamento, para facilitar la fabricación de la forma farmacéutica, para mantener su integridad durante la manipulación y almacenamiento, y para facilitar la liberación del fármaco después de la administración de la forma farmacéutica. Sea para lo que esté destinado el excipiente, cada ingrediente puede influir sobre la velocidad de disolución de un fármaco. El resultado es una gran variabilidad en la absorción de un medicamento entre productos genéricos. Algunas veces, estas diferencias en absorción "in vivo" pueden correlacionarse con diferencias en la velocidad de disolución de un fármaco evaluada en un aparato "in vitro" (disolutor).

Existen requerimientos de disolución para ciertos productos importantes. Sin embargo, en ocasiones, las pruebas de disolución "in vitro" fracasan para distinguir entre productos, mostrando perfiles de disolución inequivalentes. En la actualidad, la evaluación en seres humanos continúa siendo la mejor manera de discriminar entre buenas y malas formulaciones. La razón por la cual la disolución es tan importante puede explicarse en los siguientes dos pasos:

Se deben considerar dos aspectos. El primero se presenta cuando la disolución es mucho más rápida que la velocidad de ingreso al organismo. Esto es, la absorción está condicionada a la velocidad de ingreso transmembranal del fármaco. Un ejemplo es la "absorción" gastrointestinal de neomicina. Este antibiótico polar se disuelve rápidamente pero tiene dificultad en penetrar el epitelio gastrointestinal; por lo que se absorbe poco. Las diferencias en las velocidades de disolución de la neomicina de distintas tabletas tienen poco o ningún efecto en la velocidad de absorción de este aminoglucósido.⁵

En la segunda situación, que es mucho más común, la disolución es relativamente lenta, por lo cual la absorción no puede ser rápida, sino de acuerdo a la velocidad en que el fármaco se disuelve. Esto es, la absorción está condicionada a la velocidad de disolución. En este caso, los cambios en el proceso de disolución afectan profundamente la velocidad, y algunas veces la extensión, de la absorción de un fármaco. Las evidencias que respaldan estas consideraciones están basadas en el hecho de que la absorción es más lenta en la mayoría de los medicamentos de formas farmacéuticas sólidas que aquellas en solución acuosa simple. En la Fig. 1 se describe el proceso que sigue un preparado sólido cuando se administra por la ruta oral, cuyo epílogo es la disolución de las partículas, forma óptima para iniciar el proceso de absorción hacia la sangre.

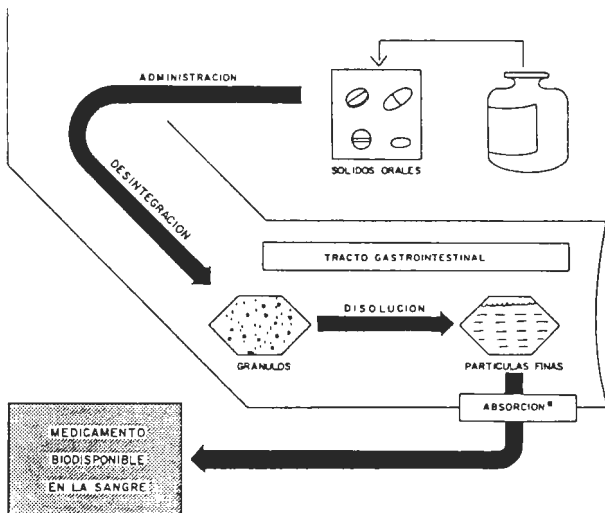


Fig. 1. Proceso que sigue un preparado sólido cuando se administra por la vía oral. *Efecto de primer paso (fracción de fármacos que se metabolizan por acción de las enzimas bacterianas intestinales o por biotransformación hepática).

Resulta obvio que al extender la superficie expuesta al solvente se acelera la disolución. Asimismo, que si

se reduce el tamaño de las partículas sólidas también se alcanza este propósito. No obstante, y por conveniencia, lo opuesto sucede en la práctica. Por ejemplo, las partículas finas de un fármaco son comprimidas o compactadas en las tabletas o cápsulas. Claramente, este proceso de fabricación debería invertirse para que la superficie de contacto esté suficientemente extendida y se asegure una adecuada disolución. Para remediar esta situación, las tabletas contienen desintegrantes para que se presente una distensión al contacto con el agua y la tableta se desintegre en gránulos que, finalmente, se separan en partículas finas del fármaco (Fig. 1). Los productos bien formulados destinados a una absorción rápida, se desintegran y esparcen a los pocos minutos después de la administración. Fallas en esta fabricación pueden ser la causa de absorciones deficientes.

Concentraciones plasmáticas. Como se señaló anteriormente, se obtiene sangre venosa para determinar las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado. Son muchos los eventos que le pueden acontecer a un medicamento a partir del sitio de absorción. Es patente la presencia de un factor llamado "efecto de primer paso", que consiste en una biotransformación preliminar incluso desde el mismo sitio de la absorción. Si graficamos en papel milimétrico ordinario los valores de la concentración

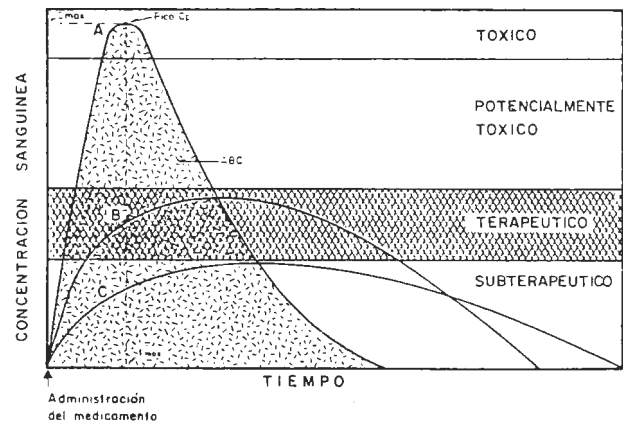


Fig. 2. Biodisponibilidad de tres productos farmacéuticos de un mismo medicamento genérico hipotético, administrados en dosis única por vía oral. La curva A muestra los parámetros de biodisponibilidad. Cmax = concentración plasmática; Tmax = tiempo para alcanzar cmax; ABC = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. (Modificado de Appropriate Industrial Technology for Drugs and Pharmaceuticals, 1980, No. 10, United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), New York).

plasmática del medicamento en el eje vertical de la gráfica (Y) los valores del tiempo después de la

administración del fármaco en el eje horizontal (X), se obtiene una gráfica de concentración plasmática-tiempo como lo muestra la Fig. 2 (curva A).

Después de la ingestión de la mayoría de los productos, transcurre cierto tiempo hasta que el medicamento aparece en la circulación sistémica. A este hecho se le conoce como tiempo "lag" (t lag). Este retraso refleja el tiempo necesario para la desintegración del producto farmacéutico, su disolución en el medio y el tiempo requerido para llegar al intestino delgado. Sin embargo, para los propósitos de la mayoría de los estudios de biodisponibilidad es suficiente la determinación de tres parámetros: a) la concentración plasmática máxima (Cmax), o pico máximo; b) el tiempo para alcanzar la Cmax (tmax); y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (ABC). Dichos parámetros se observan en la figura 2 (curva A).

El pico máximo se alcanza cuando la velocidad de ingreso del medicamento a la circulación no sobrepasa a la velocidad de desaparición de la circulación sanguínea por la distribución del fármaco en los tejidos, por biotransformación o por excreción urinaria. Establecer conclusiones aisladas sobre biodisponibilidad basadas en este parámetro (Cmax) puede ser engañoso, especialmente cuando los procesos de distribución y eliminación son anormales⁴. El tiempo en el que el fármaco alcanza su máxima concentración (tmax) está estrechamente relacionado con la velocidad de absorción del mismo. Sin embargo, debe enfatizarse que la absorción del medicamento no se ha completado cuando la concentración plasmática alcanza su valor máximo, ya que simultáneamente se está distribuyendo, metabolizando o eliminando.

El ABC es el parámetro más importante en los estudios de biodisponibilidad en dosis única en determinaciones plasmáticas del fármaco. El área se mide por procedimientos apropiados de integración numérica (método de los trapecios, por citar el más común) y se expresa en unidades de concentraciones y tiempo (por ejemplo: mg/Lh⁻¹). El valor de esta área, refleja estrechamente la cantidad del fármaco que ha ingresado a la circulación sistémica. Cabe destacar que se pueden hacer estudios de biodisponibilidad después de la administración de dosis múltiples del medicamento. De hecho, la administración de la mayoría de los fármacos en la situación clínica se hace por intervalos de dosificación hasta alcanzar un estado de equilibrio llamado estado estacionario (EE). En general, los valores de ABC obtenidos en el estado estacionario se correlacionan bien con el ABC de los

estudios con dosis únicas, estableciéndose un buen índice de biodisponibilidad en ambos casos.

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

Se puede determinar la biodisponibilidad de un fármaco a partir de muestras sanguíneas, pero también de otros líquidos corporales como la orina, saliva, leche materna, etcétera. La excreción urinaria es útil cuando el fármaco se elimina extensamente en forma inalterada. Es esencial que los sujetos estudiados tengan una función renal normal. También, cuando un fármaco sea metabolizado en gran medida, las determinaciones de la excreción urinaria del fármaco inalterado y de sus metabolitos pueden ser muy útiles en estos estudios. Sin embargo, este método puede sobreestimar seriamente la biodisponibilidad de fármacos que son parcialmente biotransformados en la luz intestinal o en la pared del intestino o en el hígado antes de que alcancen la circulación sistémica (efecto de primer paso).

Diseño experimental. Los estudios de biodisponibilidad se llevan a cabo con mejores resultados si se programan siguiendo diseños cruzados aleatorios clásicos en estos estudios de investigación, útiles para descartar variabilidad debida a las diferencias individuales de los sujetos estudiados. Casi siempre se efectúan en voluntarios sanos, en ayunas y bajo condiciones similares. Generalmente, son remunerados económicamente y siempre firman un documento de consentimiento para participar en el estudio previa información detallada del mismo. Estos estudios deberían efectuarse en pacientes.

Factores que influyen en la biodisponibilidad. Los factores más importantes que influyen en la biodisponibilidad de medicamentos administrados por vía oral se describen a continuación.

a. Propiedades físico-químicas del fármaco. Las características de la molécula del fármaco son primordiales en su biodisponibilidad. Algunos medicamentos son inestables en el pH gástrico, o son inactivados rápidamente por las enzimas del tracto gastrointestinal (TGI).⁶ La disolución de un fármaco al pH de los líquidos del TGI es un prerrequisito para su absorción. El paso de la mayoría de los fármacos a través de la mucosa gastrointestinal está condicionada a la forma no disociada (no ionizada). Los medicamentos ácidos débiles se absorben bien en el estómago y son rápidamente biodisponibles. Sin embargo, los fármacos bases débiles son pobremente absorbidos al pH normal del estómago, pero su absorción se puede incrementar al aumentar el pH gástrico. Otras características que favorecen la absorción de un fármaco son un alto coeficiente de partición lípido-agua (alto grado de liposolubilidad) y un tamaño molecular pequeño si el fármaco es soluble en agua.⁷ Un factor importante responsable de biodisponibilidades incompletas de fármacos es la biotransformación post-absorción a nivel de pared intestinal o en el hígado (efecto de primer paso). Si la velocidad de depuración hepática del fármaco es alta, sólo una pequeña fracción del medicamento absorbido en el intestino podrá alcanzar la circulación sistémica.

b. Formulación del fármaco. Los medicamentos administrados a los pacientes no sólo contienen el principio activo, sino aditivos químicos (excipientes) que son fabricados mediante una gran variedad de técnicas de laboratorio. Es conocida la poderosa influencia que la formulación de un producto puede tener en la biodisponibilidad de un fármaco. Como fue descrito anteriormente, un medicamento debe disolverse para poder absorberse adecuadamente.

c. Interacción con otras sustancias. La absorción gástrica de fármacos ácidos débiles parece incrementarse cuando el estómago se encuentra vacío (el sujeto en ayunas). La absorción de medicamentos en el intestino delgado se hace más lenta cuando se coadministra con alimentos, ya que se presenta un retraso en el vaciamiento gástrico y una dilución de los contenidos intestinales.

d. Características del sujeto. Se han encontrado diferencias considerables entre los individuos en cuestiones de biodisponibilidad. La biodisponibilidad de un fármaco de un mismo producto puede diferir incluso en la misma persona de un día a otro o en el mismo día. Sin embargo, las variaciones individuales en edad, postura, actividades, estrés, temperatura, pH, motilidad, irrigación de la mucosa y flora intestinal definitivamente influyen en la biodisponibilidad de

algunos fármacos⁸. Los estados patológicos como aclorhidria, trastornos biliares, síndromes de malabsorción y cirugías reconstructivas del TGI pueden disminuir en forma notable la biodisponibilidad de medicamentos⁹.

Bioequivalencia. La importancia terapéutica de las variaciones en la biodisponibilidad de un fármaco a partir de diferentes productos ha sido materia de acalorados debates bajo el título engañoso de "equivalencia genérica". La bioequivalencia se define como la equivalencia entre biodisponibilidades y en eficacia terapéutica de dos o más productos de un mismo genérico¹⁰. La biodisponibilidad comparable de dos productos del mismo medicamento generalmente asegura que tendrán el mismo efecto clínico; es decir, "bioequivalencia debe garantizar equivalencia terapéutica"¹¹.

El concepto de bioinequivalencia implica diferencias estadísticamente significativas entre las biodisponibilidades de un medicamento genérico de distintos fabricantes. En la Fig. 2 se describe este fenómeno. Se comparan las biodisponibilidades de 3 productos de un mismo genérico, y se aprecian las diferencias entre ellos, siendo el de mejor biodisponibilidad el producto designado arbitrariamente como B, ya que el producto A se absorbe rápidamente y en mayor cantidad, pero excede el rango terapéutico alcanzando concentraciones plasmáticas que pisan los terrenos de la toxicidad. Además, no persiste un tiempo considerable en el rango terapéutico. En el producto C, ni siquiera alcanza el rango deseado, ya que su absorción fue lenta y muy deficiente.

Es un hecho que el uso de medicamentos genéricos acarrea el riesgo de bioinequivalencias, pero no cabe duda que la introducción de éstos en el armamento farmacológico actual es inevitable y siempre serán bienvenidos si las reducciones de costos pueden equilibrarse con una seguridad terapéutica en los pacientes^{12,13}.

Conclusión. Desde el punto de vista clínico, la respuesta terapéutica a los medicamentos de todas las formulaciones comerciales utilizadas en los pacientes deberá cumplir con esta premisa fundamental: bioequivalencia farmacéutica igual a equivalencia terapéutica. La eliminación de las diferencias de formulación como fuentes de variación en biodisponibilidad no solo es deseable y teóricamente alcanzable, sino que requiere un esfuerzo multidisciplinario intensivo y coordinado apoyado por la industria farmacéutica. No cabe la menor duda que

al igual que la farmacocinética, la biodisponibilidad debe ocupar un lugar trascendente en el área clínica¹⁴, dada la nefasta consecuencia que implicaría una farmacoterapia deficiente en los pacientes por causas imputables a biodisponibilidades defectuosas. Lo anterior es un reto difícil, pero sentimos que su

reconocimiento como problema que requiere atención inmediata ya es un gran primer paso para el futuro en este escenario de la prescripción de medicamentos.

Referencias

1. Cuadro básico de medicamentos del Sector Salud 1989. Consejo de Salubridad General.
2. Investigation of bioavailability. Official Journal of the European Communities 1987; 30(16 march): 22-9.
3. Balant LP, Benet LZ, Blume H, et al. Is there a need for more precise definitions of bioavailability? Eur J Clin Pharmacol 1991;40:123-6.
4. Koch-Weser J. Bioavailability of drugs (First of two parts). N Engl J Med 1974;291:233-7.
5. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics. 2nd edition; 1989. Lea & Febiger, Philadelphia-London. pp: 113-30.
6. Scheline R R. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. Pharmacol Rev. 1973;25:451-3.
7. Jollow DJ, Brodie BB. Mechanisms of drug absorption and of drug solution. Pharmacology 1972;8:21-32.
8. Riegelman S. Physiological and pharmacokinetic complexities in bioavailability testing. Pharmacology 1972;8:118-41.
9. Graham GG, Kennedy M. Drug absorption and bioavailability. Med J Aust 1984;2:143-7.
10. Cartwright AC. Bioavailability and bioequivalence. Pharm Intern 1984; Aug: 196-8.
11. Koch-Weser J. Bioavailability of drugs (Second of two parts). N Engl J Med 1974; 291:503-6.
12. Somberg J, Sonnenblick E. Perspective: The bioequivalence of generic drugs. Cardiovasc Rev Rep 1985; 6:1010-15.
13. Lamy PP. Generic equivalents: Issues and concerns. J Clin Pharmacol 1986; 26:309-16.
14. Palma-Aguirre JA. Importancia clínica de la farmacocinética. Gac Med Mex 1991; 127:341-8.