

EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA Y BIOEQUIVALENCIA EN PSIQUIATRÍA

THERAPEUTIC EQUIVALENCE AND BIOEQUIVALENCE IN PSYCHIATRY

J. C. NAVARRO BARRIOS* y A. CAÑABATE PRADOS*

RESUMEN

Actualmente, cada vez más un mayor número de medicamentos –dentro de los que se incluyen los psicotropos– se comercializan bajo la forma de medicamentos genéricos, o fármacos esencialmente similares. La bioequivalencia es el método farmacológico más empleado para verificar y asegurar la equivalencia terapéutica entre la especialidad de referencia y la especialidad farmacéutica genérica (EFG). Los principios generales, métodos y límites de este tipo de estudios se exponen y comentan de forma crítica en este artículo; en particular, con ejemplos de medicamentos que afectan el sistema nervioso central.

PALABRAS-CLAVE : Bioequivalencia. Biodisponibilidad. Psicotropos.

ABSTRACT

Many psychotropics on the market are generic forms and essentially similar products. Bioequivalence is the method used in order to demonstrate the therapeutic equivalence between the reference drug and the new product. The principles, methods and limits of these studies are presented in this article, and illustrated by some example for CNS drugs.

KEY WORDS: Bioequivalence. Bioavailability. Psychotropics.

* Facultativos Especialistas de Área (F.E.A). Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada (España).

En general, en el mundo globalizado cada vez más los clínicos utilizan las formas genéricas de los medicamentos psicotropos o especialidades farmacéuticas genéricas (EFG). El nombre genérico o denominación común internacional (DCI) es una denominación no patentable, ("no propietaria") otorgada por un comité *ad hoc* con el fin de facilitar la comunicación médica y la actividad regulatoria. Este nombre identifica una molécula en forma precisa y mucho más conveniente que el nombre químico (en ocasiones, engorroso). Las EFG son medicamentos esencialmente similares e intercambiables con el producto innovador de referencia. Dos medicamentos se consideran equivalentes desde el punto de vista farmacéutico cuando contienen el mismo principio activo y son idénticos en dosis y potencia. Si bien en un principio se admitía que dos equivalentes químicos o farmacéuticos eran bioequivalentes mientras no se demostrara lo contrario, hoy en día esta premisa no es válida y se admite, en general, que dos equivalentes farmacéuticos no son bioequivalentes mientras no se demuestre lo contrario. Por tanto, es necesario, conocer los métodos utilizados para asegurar la equivalencia terapéutica entre estas diversas formas, y en particular, conocer los principios generales de los estudios de bioequivalencia.

Para obtener un efecto terapéutico óptimo, un principio activo debe ser liberado en una concentración óptima al nivel de su sitio de acción. Para los psicotropos, ese sitio de acción es el cerebro, pero como no siempre es fácil de cuantificar el principio activo en este nivel, se evalúa su farmacocinética en la circulación general. La farmacocinética, que estudia la variación de la concentración plasmática del medicamento, suele ser un parámetro más accesible fácilmente.

Antes de abordar la farmacocinética, es necesario anotar la definición de algunos términos usuales, como los siguientes:¹

1. La vida media plasmática de un medicamento ($t_{1/2}$) es el tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya a la mitad, por ejemplo de 200 a 100 mg/l. La determinación de la vida media permite prever la frecuencia de administración del medicamento (el número de veces por día) necesaria para obtener la concentración plasmática deseada. En la inmensa mayoría de los casos, la vida media es independiente de la dosis del medicamento administrado. Sin embargo, en algunos casos excepcionales, ella varía con la dosis: por ejemplo, la vida media puede aumentar o disminuir en función de la aparición de la saturación de un mecanismo presente en el metabolismo del fármaco (eliminación, catabolismo, fijación a proteínas plasmáticas, etc.).
2. El término compartimiento designa el volumen ficticio en el cual el medicamento se va a distribuir. Este volumen puede corresponder o no a un volumen real; por ejemplo, el volumen de sangre llamado primer compartimiento, o el conjunto del organismo, excepto la sangre llamado segundo compartimiento. El conjunto de los sectores anatómicos reales en los cuales el medicamento se distribuye a unas concentraciones diferentes está representado por uno, dos o raramente tres compartimientos virtuales, en los cuales la concentración del fármaco es considerada como homogénea. La noción de compartimiento permite además, elaborar modelos de distribución y absorción de un medicamento.
3. La biodisponibilidad de un producto corresponde a la fracción (porcentaje) del medicamento administrado que alcanza el compartimiento central, y la rapidez con que lo hace. Este parámetro es generalmente medido comparando las áreas

bajo la curva (ABC), obtenidas después de la administración del medicamento por vía intravenosa, y por alguna otra vía (la más frecuente es la vía oral). La biodisponibilidad, en resumen, se define como la cantidad de fármaco que llega de forma activa a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede.

El área bajo la curva (ABC) o AUC (*Area Under Curve*) corresponde a la integral de la concentración plasmática sobre un intervalo de tiempo definido. Su principal interés es el permitir la medición de la biodisponibilidad de un medicamento. Está claro que cuando un fármaco se administra por vía parenteral va a pasar a la circulación sistémica toda la dosis inyectada, ya que se administra disuelto y no requiere atravesar ninguna barrera, como en cambio sucede con algunos productos de administración oral. Por ende, la AUC obtenida corresponde a una biodisponibilidad, que por definición es del 100% (a ésta se le conoce como biodisponibilidad absoluta). Después de la administración oral, la AUC corresponde a una biodisponibilidad idéntica en los mejores casos, pero generalmente es menor, y algunas veces puede llegar a ser nula.

La comparación de las biodisponibilidades de dos medicamentos de igual forma farmacéutica y conteniendo la misma cantidad de principio activo es un medio de evaluar el carácter intercambiable entre un nuevo medicamento que aparece en el mercado (como por ejemplo, una EFG) y el medicamento original. También, en el caso de un mismo grupo de sujetos, se considera que si las concentraciones plasmáticas de un medicamento son similares a las del producto original, se obtendrán las mismas concentraciones

al nivel de los sitios de acción y los dos productos conducirán a un mismo efecto. Esta es la razón por la cual se utilizan los datos farmacocinéticos, en lugar de los resultados clínicos para poner en evidencia la equivalencia.

En resumen, la biodisponibilidad es igual a la velocidad y la intensidad de absorción en el organismo, a partir de una forma farmacéutica, del principio activo, o de su fracción terapéutica, destinada a estar disponible en los sitios de acción.

4. Dos especialidades farmacéuticas serán bioequivalentes si siendo equivalentes químicos o farmacéuticos tienen una misma biodisponibilidad tras la administración de las mismas dosis molares en idénticas condiciones, y por consiguiente, se espera que sus efectos, en cuanto a seguridad y eficacia, serán esencialmente los mismos. En resumen, la bioequivalencia es igual a la equivalencia de las biodisponibilidades.² En algunos casos, el principio activo original es inactivo y sólo se obtiene una reacción farmacodinámica cuando se biotransforma en otro compuesto. En estos casos, lo relevante sería comparar la farmacocinética del (o de los) metabolito(s) activo(s).
5. Los fármacos son *alternativas farmacéuticas* si contienen el mismo principio activo pero difieren en la forma química, en la dosificación o en la concentración (el principio activo puede ser utilizado, en estos casos, en forma de sales, ésteres, etc.). Un medicamento es *terapéuticamente equivalente* con otro si contiene la misma sustancia activa o grupo activo, y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad que el primer producto, cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas. Una especialidad medicinal registrada será considerada como *esencial-*

mente similar a otro producto si tiene la misma composición cuali-cuantitativa en términos de los principios activos, y la forma farmacéutica es la misma y, cuando fuere necesario, se haya demostrado la bioequivalencia con el primer producto por apropiados estudios de biodisponibilidad.

BIOEQUIVALENCIA FARMACOLÓGICA

La demostración de la bioequivalencia entre dos medicamentos farmacéuticamente equivalentes o que son alternativas farmacéuticas, es el método más apropiado para asegurar la equivalencia terapéutica. Los estudios de bioequivalencia, generalmente, se realizan en tres situaciones. La primera situación se presenta cuando se comercializa una sustancia activa previamente evaluada bajo otra forma galénica, con la cual ha obtenido la indicación médica oficial. Es el caso, por ejemplo, de la fluoxetina en suspensión oral. La demostración de bioequivalencia permite aligerar la petición de incorporación de una indicación terapéutica en la ficha técnica de prescripción, y evita volver a realizar nuevamente todos los estudios clínicos pertinentes. Otra situación similar ocurre en el caso de los medicamentos esencialmente similares, en los cuales, lo que difiere es la sal del principio activo entre dos especialidades (por ejemplo, entre el clorhidrato de paroxetina y el mesilato de paroxetina). Finalmente, los estudios de bioequivalencia son exigidos para el desarrollo de un medicamento genérico. En algunos países, sin embargo, se permite exonerar de estos estudios al fabricante en los casos en los cuales la especialidad genérica es producida por el mismo fabricante y en los mismos centros de producción que la especialidad de referencia.

Para la evaluación de la bioequivalencia, la escogencia de los sujetos del estudio, la aleatorización, los tiempos a emplear, las condiciones de extracción y conservación

de las muestras, y la duración del estudio deben estar estrictamente definidos antes del inicio del mismo. El método de dosificación de las muestras que se vaya a emplear debe ser sensible, reproducible y validado previamente. El objetivo de estos estudios es cuantificar la ausencia de diferencia significativa entre la biodisponibilidad del producto a estudiar (en este caso, el medicamento genérico), y la biodisponibilidad del medicamento de referencia.

Un estudio de bioequivalencia por lo general, está diseñado, sobre un plan cruzado, con dos secuencias de dos períodos. Esto es, que cada sujeto recibe en un orden aleatorio cada uno de los dos medicamentos a comparar. Una sola dosis de cada medicamento es administrada en cada una de las secuencias a cada uno de los sujetos. Un período de lavado (intervalo libre sin tratamiento) de al menos cinco veces la vida media de eliminación debe ser observado entre las dos administraciones de fármacos. El número de sujetos estudiados es de una importancia primordial, por cuanto va a determinar la potencia de los tests estadísticos utilizados para analizar los resultados y deben ser definidos y justificados antes de iniciar el estudio. Este número no puede ser inferior a 12. Los sujetos son voluntarios sanos con edades entre 18 y 55 años. Durante el transcurso del estudio, se debe intentar minimizar todas los probables sesgos, para tratar de aislar al máximo el parámetro estudiado. Por consecuencia, el grupo de sujetos debe ser homogéneo (por ej., en edad, proporción por sexo, peso, etc.).

Las condiciones de administración del medicamento, la extracción de muestras sanguíneas, los horarios de alimentación, las horas de levantarse y acostarse, y los tratamientos concomitantes son estrictamente estandarizados. La biodisponibilidad está determinada por el estudio de parámetros

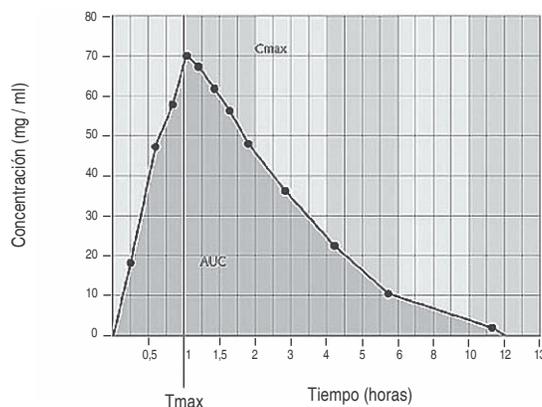
farmacocinéticos, que reflejan la intensidad y la velocidad de absorción. Se trata del área bajo la curva (AUC), que representa la cinética plasmática de la concentración máxima (C_{max}) del principio activo en el tiempo (T_{max}) en el cual ésta concentración se alcanza. De todos los parámetros la C_{max} y el T_{max} se obtienen directamente de los resultados de las concentraciones plasmáticas. Se considera la C_{max} como el valor de concentración más alto obtenido, y es un parámetro que sirve para estimar la velocidad y cantidad de absorción. T_{max} es el tiempo de la extracción con la que se obtiene la muestra de las concentraciones más elevadas. Este parámetro nos sugiere la velocidad de absorción del producto en estudio. Para el área bajo la curva (AUC), a diferencia de los anteriores parámetros, es preciso la realización de una serie de complicadas operaciones matemáticas. Este parámetro nos da una buena información sobre la cantidad de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación sistémica para que pueda ejercer su acción. Este parámetro, corresponde, tal y como dice su nombre, al área bajo la curva que van formando las concentraciones obtenidas en los diferentes tiempos (Figura 1). Según las

recomendaciones en vigor, los puntos de la cinética plasmática deben ser suficientes para evaluar estos parámetros, y teóricamente, al menos, deben existir siete puntos repartidos a todo lo largo de la curva de la cinética. El último punto debe estar situado a más de tres veces la vida media de eliminación después del T_{max} . En la práctica, el número de puntos es bien superior a lo enunciado, con el fin de cubrir todo el período de eliminación, y por lo general, son necesario al menos 14 puntos.

El análisis farmacocinético se realiza generalmente mediante complejos programas informáticos. Primero se obtienen los valores individuales para cada una de las curvas a partir de cada voluntario y fase de ingreso, y posteriormente se aplican a los datos resultantes diversas funciones estadísticas, entre otras la media y la desviación estándar. Para poder afirmar que dos preparados son bioequivalentes debe demostrarse que la diferencia de los dos parámetros cinéticos que miden velocidad de absorción y cantidad total de fármaco absorbida no sobrepasen unos límites establecidos. En los ensayos de bioequivalencia se considera como criterio de bioequivalencia el intervalo

FIGURA N° 1

CINÉTICA PLASMÁTICA ESTANDARIZADA (PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA)



de confianza al 90% de las medias (del genérico y del de referencia) para los parámetros estudiados (AUC y C_{max}). Según las normativas vigentes, La FDA^{3,4} y la Unión Europea⁵ recomiendan que, salvo en casos explícitamente determinados este intervalo de confianza debe hallarse entre los límites del 80% y el 125%, pudiéndose ampliar este intervalo por causas estadísticas (notable asimetría de los valores promedio de los parámetros) o clínicas (gran variabilidad interindividual o amplio margen terapéutico). En el caso de las moléculas que tienen un intervalo terapéutico estrecho, este intervalo puede reducirse. Si existiese una gran variabilidad interindividual, se recomienda utilizar la evaluación del coeficiente C_{max}/AUC, y los valores límites permitidos se ampliarán entre el 75% y 143%. La valoración estadística del parámetro T_{max} sólo se realiza para las moléculas de liberación rápida; por ejemplo, los antianginosos.

Finalmente, el método estadístico empleado debe estar claramente especificado en el informe de evaluación. La mayoría de los estudios de bioequivalencia estudia la biodisponibilidad media, permaneciendo en el momento actual, muy limitados los estudios de bioequivalencia individual y de población total.

Un objetivo secundario de los estudios de bioequivalencia es el de evaluar y comparar la seguridad de ambos preparados. Para la valoración de la tolerancia de un fármaco, se registran y describen temporalmente todos los efectos adversos comunicados espontáneamente por los voluntarios. Además es recomendable que al inicio de cada visita y coincidiendo con la administración del fármaco y con cada una de las extracciones de sangre se pregunte sobre la posible aparición de efectos adversos. Para valorar la causalidad de un evento adverso se siguen una serie de criterios o algoritmos preestablecidos, aten-

diendo a la relación temporal, la farmacología del producto, el conocimiento previo de la reacción, la existencia de causa alternativa, la desaparición al suspender el tratamiento y la reaparición con la reexposición del fármaco. La valoración de la intensidad de las reacciones adversas, por su parte, se hace también según una escala arbitraria, definida previamente en tres grados (leve, moderada, grave). Cualquier acontecimiento adverso grave debería ponerse en inmediato conocimiento del monitor del ensayo, el Comité de Ética y las autoridades ministeriales de Salud.

DISCUSIÓN

Los estudios de bioequivalencia, en conclusión, evitan multiplicar los estudios fármaco-toxicológicos y clínicos, con el fin de obtener más rápidamente un *dossier* por parte del laboratorio fabricante, para aquellos productos reconocidos como “equivalentes” a los productos de referencia que se encuentran ya comercializados. Los tiempos necesarios para el registro en los organismos de Sanidad y Farmacia, son por tanto, más cortos.

No obstante, los estudios de bioequivalencia tienen sus limitaciones y algunos parámetros que no entran en la definición del medicamento genérico, pueden influir sobre su eficacia y su seguridad (por ejemplo, en el caso de los excipientes utilizados). Dentro de este contexto cabe reseñar el caso de una Carbamacepina genérica del medicamento de referencia Tegretol®, que a diferencia de éste no está recubierta, y los excipientes son por tanto diferentes. Vergely y cols. reportaron el caso de una descompensación suprarrenal subaguda inducida por este tipo de genérico de la Carbamacepina, en el caso de un paciente tratado por una epilepsia, y por una enfermedad de Addison con hipotensión arterial.⁶ La Carbamacepina, como es bien

conocido, es un medicamento con un margen terapéutico estrecho, y un potente inductor enzimático. La hipótesis elaborada en el caso de la descompensación suprarrenal enunciada en este paciente que recibía a la vez tratamiento con Hidrocortisona, se basa en que un ligero aumento de la concentración sanguínea de Carbamacepina pudo haber producido un aumento del metabolismo de la Hidrocortisona, por inducción enzimática. Tres estudios de bioequivalencia (estudio con dosis única, estudio al punto de equilibrio, y estudio de interacción con la ingesta de alimentos) han sido realizados en 18 sujetos sanos y han confirmado la bioequivalencia para la Carbamacepina con un riesgo de error alfa del 5%. Sin embargo, para los medicamentos con margen terapéutico estrecho (como es la Carbamacepina) o para aquellos que tengan una gran variabilidad inter e intra individual, se acepta que el intervalo de confianza tolerado (80-125%) puede ser demasiado amplio y excesivo, y ésta es la razón por la cual la sustitución abrupta de un medicamento original con margen terapéutico estrecho por un medicamento genérico necesita de prudencia y supervisión,⁷ ante la posibilidad de una sobre-dosificación (con riesgo de toxicidad), o de una infra-dosificación (con riesgo de ineficacia).

Además, los estudios de bioequivalencia son realizados en sujetos jóvenes y sanos. Para algunas patologías, como la esquizofrenia, no es posible utilizar en sujetos sanos las dosis que habitualmente se administran a los pacientes. Por ejemplo, los estudios de bioequivalencia para la clozapina han sido realizados en 24 sujetos sanos con comprimidos de 25 mg (suponiendo que los comprimidos de 25 mg en los sujetos sanos eran proporcionalmente similares a 100 mg en el caso de los esquizofrénicos). Mofsen y cols. informaron sobre 7 casos de descompensación

con síntomas psicóticos después de la sustitución de clozapina por este genérico testado.⁸

En otro caso, Vergouwen y Bakker estudiaron el cambio entre dos antidepresivos en dos pacientes.⁹ Se trataba del mesilato de paroxetina y el clorhidrato de paroxetina. Después del inicio de tratamiento con el mesilato, los dos pacientes previamente tratados con clorhidrato de paroxetina, presentaron: reaparición de la sintomatología depresiva, náuseas, diarrea y prurito. Sin embargo, el estudio a posteriori sobre los datos publicados según el método de referencia utilizado permitió concluir una imputabilidad plausible tanto para el mesilato como para el clorhidrato.

Los casos reportados en la literatura preconizan la prudencia para realizar la sustitución de un producto por otro bioequivalente.^{10,11} Por el momento, sin embargo, se puede constatar que se tratan de casos aislados, sobre un número limitado de sujetos, y en los cuales la población general expuesta no es bien precisada. Los efectos que se señalan, por lo general, se presentan debido a un aumento de la toxicidad y/o a una disminución de la eficacia, pero jamás a la inversa, mientras que el intervalo de confianza tolerado permanece inalterable, y puede conducir a desviaciones tanto en un sentido como en el otro.

Además, el efecto placebo o el efecto no-cebo raras veces son tenidos en cuenta.¹² En conclusión, en muchas situaciones la ausencia de estudios fármacoepidemiológicos bien realizados, impiden elaborar ninguna conclusión. Por consiguiente, los estudios de bioequivalencia salvo contadas ocasiones, no aseguran al 100% la probable equivalencia terapéutica; y este aspecto debe ser tenido en cuenta por el clínico a la hora de modificar la prescripción farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hardman J, Limbird L. (eds.). Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition. London: McGraw Hill Publishing; 2001.
2. Even-Adin D, De Uylder JA, Sternon J. Les génériques: essentiellement similaires, bioéquivalents mais non identiques. *J Pharm Bel* 2002; 57(1): 14-20.
3. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, *et al.* Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res* 2001; 18(12):1645-50.
4. McGilveray IJ, Ormsby E. Harmonization of bioavailability and bioequivalence requirements. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1991; Spec. No 3:533-40.
5. The European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP. Brussels; 2001.
6. Vergely N, Mounier C, Guy C. Generic carbamazepine-induced subacute adrenal insufficiency? *Ann Med Interne* 2002; 153(7): 481-2.
7. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy Behav.* 2002; 3(6): 522-5.
8. Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. *Clin Ther* 2001; 23(10): 1720-31.
9. Vergouwen AC, Bakker A. Adverse effects alter switching to a different generic paroxetine: a paroxetine mesylate instead of paroxetine hemidrate. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2002; 146(17): 811-2.
10. Petersen KU. Original brands and generic preparations. *Med Klin* 2000; 95(1): 26-30.
11. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2004; 26(5):801-2.
12. Gervasoni M, Pirola R, Bareggi SR, Tonello C, Nisoli E, Vialba L. *Clin Ther* 2003; 25(5): 1578-1592.

Autor responsable: Dr. Juan Carlos Navarro Barrios.
Dirección postal: Calle Imperio 15, 18007 Granada. España.
E-mail: andere21@lycos.com