

Medicamentos genéricos *versus* originales

Dr. Manuel B. Montes de Oca,* Dr. José A. Saviñón Tirado

* Asistente de profesor de psiquiatría clínica del Colegio de Medicina Albert Einstein, Centro Médico Montefiore N. Y.
Consejero Internacional del Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología

** Presidente del Colegio Dominicano de Neuropsicofarmacología. Past-presidente de la Sociedad Dominicana de Psiquiatría.

RESUMEN

Generic versus brand name medication

ABSTRACT

La literatura médica muestra una cantidad enorme de estudios comparativos entre medicamentos genéricos y originales. El área médica directamente relacionada con este tema es la farmacología y su aplicación práctica la clínica farmacológica. Recientemente se publicó un artículo donde farmacólogos intentan educar a los médicos sobre los medicamentos genéricos y originales. Un buen conocimiento de los principios farmacocinéticos es esencial para utilizar apropiadamente cualquier medicamento así como también el conocimiento de la farmacodinámica comprueba su eficacia.

Esta presentación persigue proveer una orientación básica a médicos generales e igualmente a psiquiatras sobre la farmacocinética y los principios que determinan la dosificación así como la posología de los medicamentos en general. Especial atención se dedicará a las equivalencias de fármacos y además a los principios establecidos por países con extensa experiencia en el manejo de ambos fármacos. Controversias, casos reales y varios estudios se utilizarán como ejemplo para clarificar el concepto actual de los medicamentos genéricos tanto como los laboratorios que los producen. Insistimos en que el objetivo único de esta presentación es educar para poder utilizar de una manera más eficaz los productos genéricos y sugerir algunas estrategias que ayuden a identificar genéricos deficientes.

Palabras clave: clínica farmacológica, medicamentos genéricos, farmacocinética.

En los Estados Unidos y otros países desarrollados, existe un organismo regulador de los medicamentos patentizados por las compañías farmacéuticas, así como de los productos genéricos que luego adquieren permiso para venta. Sin embargo, siempre ha existido la controversia de qué tan equivalentes son estos productos y si la eficacia se mantiene a la misma dosis. La FDA (Food & Drug Administration) exige que el producto genérico sea *comparable* con una diferencia en actividad farmacológica de no más o menos de 20-30% al fármaco original.

The medical literature shows an enormous quantity of comparative studies between generics and brand name medications. The medical field directly related with this area is pharmacology and the applied area clinical pharmacology. Recently an article was published where pharmacologists try to teach medical doctors about both kinds of medication. A good knowledge of the pharmacokinetic principles is essential in order to appropriately prescribe drugs the same way pharmacodynamics principles prove its efficacy.

This presentation will provide basic orientation to medical doctors especially psychiatrists over pharmacokinetics and the principles that govern prescription of medications in general. A special attention will be placed to bioequivalences between drugs and the procedures followed by experienced countries on this issue. Controversies, real cases, and several studies will be used as examples to clarify the concept of generic drugs and the pharmaceutical labs responsible for the products. The only objective of this work we present is education in order to be able to use in a more efficient way the generic products and a suggestion for some strategies to identify defective generic drugs.

Key words: pharmacological clinic, generic drug or medication, pharmacokinetics.

La primera consecuencia de esta regla es que dos productos genéricos del mismo fármaco, pueden ser hasta 60% diferentes entre sí; (uno aprobado 30% más activo, el otro 30% menos activo), lo que implicaría serios efectos indeseados si se intercambian en un mismo paciente indiscriminadamente. Este porcentaje de diferencia está en la *Biodisponibilidad* o fracción de un fármaco absorbido en el lugar de administración (medicamentos administrados intravenosos, tienen una biodisponibilidad de 100%), la cual determina la eficacia del producto (en teoría

no existe gran diferencia entre genéricos y originales cuando se administran intravenosos o intramusculares). Como la mayoría de los fármacos se administran oralmente, existen dos elementos farmacocinéticos básicos indispensables para determinar la biodisponibilidad de un fármaco.¹

Dichos elementos son: la absorción y las propiedades fisicoquímicas (formulación del fármaco, por ejemplo grageas, píldoras, tabletas, jarabe...).

La *absorción* del medicamento, usualmente a través de la mucosa gastrointestinal, depende de dos factores:

1. Tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma (Tmax), que determina cuántas veces al día se deberá administrar el fármaco (diaria, dos veces al día, tres veces al día...).
2. Concentración máxima en plasma (Cmax), que determina los miligramos del fármaco en cada toma (10 mg, 20 mg, 100 mg...).

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco, representan los componentes químicos utilizados en la preparación del medicamento, que proporcionan la polaridad del producto.² A mayor polaridad (solubilidad en agua), menor será la absorción y más lenta la penetración al cerebro, desde la circulación sistémica y viceversa.

Si el genérico resulta ser más polar que el original, su Tmax será mayor y la Cmax alcanzada en el plasma será menor, disminuyendo la biodisponibilidad y eficacia del producto. Para compensar este genérico debe prescribirse en más miligramos pero menos frecuentemente que el no genérico (v.gr. Prozac 20 mg al día debe prescribirse Fluoxetina 40 mg cada día y medio o dos días). Sólo los estudios de biodisponibilidad podrán definir cómo debe prescribirse el genérico luego de definirse sus valores para Tmax y Cmax. Si el fármaco es poco polar, su solubilidad en grasas estará aumentada, requiriendo menos mg pero en dosis más frecuentes para evitar toxicidad y rápida eliminación. Diferencias en biodisponibilidad, principalmente al afectar la absorción, pueden variar significativamente entre diferentes fórmulas de un mismo fármaco genérico; así diferentes casas farmacéuticas producen diferentes genéricos, obviamente no equivalentes. Luego que un fármaco es identificado por primera vez, la compañía farmacéutica debe realizar estudios farmacocinéticos para definir las variables que van a determinar la concentración en plasma, así como la dosis ideal. Estos estudios definen la dosis apropiada.

Existen casos de compañías que definen las dosis con base en mercadeo y simplificación, con resultados desastrosos para el producto. Precisamente la farmacocinética, define la dosis necesaria de un

medicamento, que permite concentrar el mismo, en cantidad suficiente a nivel de receptores, enzimas o ciertos tejidos del cuerpo, para lograr el efecto deseado (farmacodinámica).³ La cinética farmacológica comprende cuatro fases, todas importantes, y de operación secuencial:

1. Absorción
2. Distribución
3. Metabolismo
4. Eliminación.

Si se altera la absorción de un medicamento, se alterará secuencialmente la distribución en sangre, así como la concentración, tiempo para alcanzar la máxima concentración, metabolismo y eliminación.⁴

La principal ruta de administración es usualmente la oral y la absorción se produce a nivel de la mucosa del intestino delgado; si el medicamento sobrevive al Ph ácido del estómago, de aquí pasa a la circulación portal, luego al hígado (metabolismo de primer paso) para distribuirse sistemáticamente, usualmente unido a proteínas (forma inactiva) o libre en la sangre (forma activa y capaz de penetrar al cerebro).

Con cierta frecuencia los medicamentos genéricos tienden a producir efectos indeseados gastrointestinales agudos, a diferencia del mismo compuesto de otra casa farmacéutica. La lactosa es frecuentemente utilizada como estabilizador y es responsable de síntomas en pacientes intolerantes a esta sustancia. Igualmente la presencia de un producto al que el paciente es alérgico puede producir náuseas, indigestión, etc.

Otro factor importante es la necesidad de mantener un margen en los niveles sanguíneos de ciertos fármacos como sales de litio, ácido valproico, hormonas tiroideas, antidepresivos tricíclicos, carbamazepina, clozapina y cualquier medicamento que requiera a estos niveles pruebas (monitoreo sanguíneo terapéutico); éstos representan al grupo de drogas con más riesgos de producir descompensación, efectos indeseados o reacciones idiosincrásicas para no decir ignorancia de nuestra parte. Hemos podido observar pacientes que toleran el genérico de una casa farmacéutica, pero desarrollan efectos indeseados con el mismo fármaco original.^{5,6}

La preparación de genéricos en los EEUU está muy regulada por la FDA, debido a los riesgos asociados con su uso cuando la preparación es de baja calidad o equivalencia. También debemos recordar que el desarrollo de un medicamento original requiere estudios que en total sobrepasan un gasto de 500 millones de dólares en los EEUU, siendo la seguridad y eficacia los parámetros más importantes. Medicamentos originales que no logran aprobación en los Estados Unidos o Europa deben prescribirse con cautela.

Los genéricos de diferentes casas farmacéuticas, no son intercambiables entre sí y a veces factores de producción afectan a un mismo genérico así como a los originales. Los genéricos abaratan el costo del tratamiento y son bienvenidos en general por el público, pero la eficacia del fármaco así como la seguridad y otros factores de riesgos, resultan impredecibles con cierta frecuencia, si no son controlados adecuadamente.⁷

El control de calidad por parte de los gobiernos así como una actitud celosa por parte de las organizaciones médicas y del consumidor, son necesarios para ofrecer al público en general, un producto de equivalente calidad al original.⁸ Para aliviar el sufrimiento humano en enfermedades cuya cura es imposible actualmente y cuyo mantenimiento con medicamentos representa la única opción, es necesario como estrategia el abaratamiento de los psicofármacos con genéricos de calidad, reducir el precio de los originales o reducir el beneficio de los intermediarios.⁹⁻¹¹ Quizás el arma más poderosa contra genéricos de baja calidad, es crear un sistema de comunicación entre los médicos para educar e informarnos mutuamente, de posibles reacciones contra genéricos en general o contra alguna casa farmacéutica en particular, cuyos fármacos parecen ser inefectivos o poco tolerados por los pacientes.

En conclusión los medicamentos genéricos no son en todos los casos 100% equivalentes a los originales, con variaciones a veces significativas y de efecto negativo en los pacientes.¹²⁻¹⁶ Es responsabilidad de los médicos reportar incidentes relacionados con reacciones durante el cambio de fármacos, así como ser particularmente cautelosos durante la con-

versión de medicamentos que requieren niveles terapéuticos en sangre.

REFERENCIAS

1. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of Psychopharmacotherapy. 1997; 3: 70-1.
2. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of Psychopharmacotherapy. 1997; 3: 69-70.
3. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of Psychopharmacotherapy. 1997; 3: 61.
4. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of Psychopharmacotherapy. 1997; 3: 69-77.
5. Goonetilleke AK, Munasingha JM, Gurude DS, Samaraweera DS. Plasma pharmacokinetics of a generic amoxycillin and the innovator brand: a comparison. Ceylon Med J 1998; 43 (1): 16-8.
6. Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL. Therapeutic bioequivalency study of brand name *versus* generic carbamazepine. Neurology 1992; 42 (6): 1147-53.
7. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 1997; 1: 9-10.
8. Doering PL, Araujo OE, Flowers FP. J Am Acad Dermatol 1987; 16 (5-1): 1068-70.
9. Urbanek K, Varekova P. A modeling analysis of possible generic substitutions in an inpatient facility. Ceska Slov Farm 1997; 46 (2): 74-70.
10. Munio S. A vision of the pharmaceutical industry. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998; 20 Suppl A: 5-9 Novartis Pharma S.A., Barcelona, Spain.
11. Vallee JP. Generic drugs and the rights of substitution. Presse Med 1999; 28 (10): 535-8.
12. Olsen EA. A double-blind controlled comparison of generic and trade name topical steroids using vasoconstriction assay. Arch Dermatol 127 (2): 197-201.
13. Stoffer SS, Szpunar WE. Potency of brand name and generic levothyroxine. Jama 1980; 244 (15): 1704-5.
14. Pincus RC. Brand name, generic prescribing, and generic substitution. Med J Australia 1983; 2 (2): 89-91.
15. Joly P. Responsibilities and generic drugs. Bull Acad Natl Med 1996; 180 (2): 463-73.
16. Mikati M, Bassett N, Schachter S. Double-blind randomized study comparing brand name and generic phenytoin monotherapy. Epilepsia 1992; 33 (2): 359-65.

Recibido: Febrero 12, 2004.
Aceptado: Diciembre 7, 2004.