

El tratamiento de datos en los estudios de biodisponibilidad

R. Obach

Subunidad de Biofarmacia y Farmacocinética. Departamento de Farmacia. Universidad de Barcelona.

Introducción

Las dosis de medicamento administradas por vía extravascular no siempre se corresponden con las cantidades que alcanza la circulación sistémica, siendo, por lo general, fracciones de aquéllas, por otro lado de magnitud generalmente desconocida. Este hecho ha sido motivo de preocupación desde hace tiempo debido a la repercusión terapéutica que este aprovechamiento «parcial» del medicamento pueda acarrear. Las causas por las cuales sólo una fracción de la dosis llega a acceder a la circulación sistémica son variadas, atribuibles unas a las propiedades fisicoquímicas del principio activo, otras a factores tecnológicos y de formulación y las restantes a determinados factores fisiopatológicos del paciente. Se necesita, pues, conocer cuál es en cada caso la fracción de principio activo que de hecho accede a la circulación sistémica y cuál es su velocidad de acceso tras su administración, lo que, en términos biofarmacéuticos, se conoce como biodisponibilidad, de acuerdo con la definición mundialmente aceptada de la American Pharmaceutical Association (APhA).

Parámetros farmacocinéticos para caracterizar la biodisponibilidad

De acuerdo con las normativas de la Food and Drug Administration (FDA), quizá las únicas oficializadas y aceptadas más allá de su ámbito estricto de aplicación obligada en EE.UU., los estudios de biodisponibilidad deben abordarse *prioritariamente* mediante el estudio de la evolución frente al tiempo de los niveles plasmáticos, estimando los oportunos parámetros (AUC_0^∞ , C_{max} , T_{max} , MRT y VRT).

AUC_0^∞ , el área bajo la curva de niveles plasmáticos/tiempo desde cero hasta infinito, es un parámetro directamente relacionado (salvo al-

gunas excepciones) con la fracción de dosis absorbida, caracterizando, por consiguiente, la biodisponibilidad en magnitud, mientras que C_{max} , el nivel plasmático máximo, y T_{max} , el tiempo al que se alcanza dicho nivel, son parámetros, generalmente experimentales, más relacionados con la biodisponibilidad en velocidad. Los momentos estadísticos MRT, tiempo medio de residencia y su varianza, VRT, son parámetros teóricos y amodelísticos relacionados con la biodisponibilidad en velocidad¹.

Estimación de los valores de AUC_0^∞

En la estimación de los valores de AUC_0^∞ cabría considerar dos posibles situaciones, en función de que se disponga o no de una función teórica de ajustado a los datos experimentales. Cabe considerar el primer caso como poco frecuente en los estudios de biodisponibilidad en el hombre, puesto que difícilmente puede interpretarse satisfactoriamente el número más bien escaso de niveles obtenidos tras una administración extrabasal mediante modelos cinéticos compartimentales sencillos o medianamente complejos. En cualquier caso, en la tabla I se exponen las ecuaciones teóricas de un ajustado mono o multicompartmental.

En las situaciones, por lo demás muy frecuentes, en que no se dispone de una función teórica que se ajuste a los datos experimentales, se determina AUC_0^∞ normalmente en dos etapas: primero se estima el área hasta el último tiempo experimental (AUC_0^t), normalmente por integración numérica, mediante alguno de los métodos que figuran en la tabla II y, en segundo lugar, el área desde tiempo t hasta infinito (AUC_t^∞), por aplicación de la ecuación 1.

$$1. \quad AUC_t^\infty = \frac{C_t}{\beta}$$

TABLA I
ECUACIONES PARA EL CÁLCULO DE AUC_0^∞ A PARTIR DE LAS ECUACIONES TEÓRICAS YA AJUSTADAS

Modelo monocompartimental i.v.	$C = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$ $AUC_0^\infty = \frac{C_0}{k_e}$
Modelo monocompartimental e.v.	$C = B_1 \cdot e^{-k_1 \cdot t} - B_2 \cdot e^{-k_2 \cdot t}$
	$AUC_0^\infty = \frac{B_1}{k_1} - \frac{B_2}{k_2} = \left[\frac{B_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 \cdot t_0}) + \frac{B_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 \cdot t_0}) \right]$
Modelo bicompartimental i.v.	$C = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot t} - B_0 \cdot e^{-\beta \cdot t}$
	$AUC_0^\infty = \frac{A_0}{\alpha} + \frac{B_0}{\beta}$
Modelo bicompartimental e.v.	$C = B_1 \cdot e^{-k_1 \cdot t} + B_2 \cdot e^{-k_2 \cdot t} - B_3 \cdot e^{-k_3 \cdot t}$
	$AUC_0^\infty = \frac{B_1}{k_1} + \frac{B_2}{k_2} - \frac{B_3}{k_3} = \left[\frac{B_1}{k_1} (1 - e^{-k_1 \cdot t_0}) + \frac{B_2}{k_2} (1 - e^{-k_2 \cdot t_0}) - \frac{B_3}{k_3} (1 - e^{-k_3 \cdot t_0}) \right]$

TABLA II
MÉTODOS NUMÉRICOS PARA LA ESTIMACIÓN DE AUC_0^t

Método	Observaciones
Método trapezoidal	Independiente del modelo farmacocinético; subestima el área durante la fase de absorción y la sobreestima en la fase descendente
Método log-trapezoidal	Independiente del modelo. Utiliza la transformación logarítmica entre cada par de concentraciones. Método de elección en la fase monoexponencial terminal de la curva de niveles plasmáticos
Método mixto	Utiliza el método trapezoidal hasta la fase monoexponencial terminal y el método log-trapezoidal en esta última fase
Método de Lagrange ²	Utiliza una interpolación polinómica de orden superior entre cada par de concentraciones experimentales que suministra mayor precisión en la estimación de AUC
Método de los esplines ³	Yeh y Kwan lo aplican a la determinación de las áreas. Utilizan esplines cúbicos. En general, podría considerarse como uno de los métodos menos distorsionables cuando se utiliza en combinación con el log-trapezoidal
Método de Yeh et al ⁴	Yeh et al han publicado recientemente un nuevo método de interpolación que utiliza funciones polinomiales cúbicas a partir de tres puntos adyacentes. Evita las oscilaciones que se observan en determinados casos con el método de los esplines

en la que β es la pendiente de la supuesta fase monoexponencial terminal de los niveles frente al tiempo y C_1 la concentración teórica estimada de la ecuación correspondiente a esta fase para el último tiempo experimental, t .

Determinación de C_{max} y T_{max}

La determinación de C_{max} y T_{max} , parámetros quizá más representativos de la biodisponibilidad en velocidad que en magnitud, se realiza, en general, a partir de los datos experimenta-

les. En este caso, la precisión y exactitud de las determinaciones dependerá mayoritariamente del propio diseño experimental, concretamente del número de puntos de que se disponga en los alrededores del nivel máximo que se pretende estimar y de los intervalos entre los mismos.

Por otro lado, en los casos en que resulta factible el ajuste de las ecuaciones poliexponenciales representativas de los modelos farmacocinéticos de uno y de dos compartimientos a los datos experimentales, los valores de T_{max} y C_{max} se estiman, de las ecuaciones de las curvas teóricas, mediante las siguientes expresiones:

Modelo monocompartimental

$$2. \quad T_{max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k}}{k_a - k}$$

$$3. \quad C_{max} = B_0 \cdot e^{-k \cdot T_{max}} - A_0 \cdot e^{-k_a \cdot T_{max}}$$

Modelo bicompartimental

En este caso T_{max} debe estimarse iterativamente a partir de la siguiente función derivada:

$$4. \quad \frac{dC}{dt} = -\alpha A_0 \cdot e^{-\alpha t} - \beta B_0 \cdot e^{-\beta t} + k_{01} P_0 \cdot e^{-k_{01} t}$$

C_{max} se obtiene por aplicación directa de la ecuación 5:

$$5. \quad C_{max} = A_0 \cdot e^{-\alpha \cdot T_{max}} + B_0 \cdot e^{-\beta \cdot T_{max}} - P_0 \cdot e^{-k_{01} \cdot T_{max}}$$

Determinación de los momentos estadísticos MRT y VRT

Los valores de MRT y VRT se estiman a partir de los niveles plasmáticos mediante las ecuaciones 6 y 7 de Yamaoka et al¹:

$$6. \quad MRT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{AUMC}{AUC_0^{\infty}}$$

$$7. \quad VRT = \frac{\int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{AUMMC}{AUC_0^{\infty}} - MRT^2$$

siendo $AUMMC = \int_0^{\infty} t^2 \cdot C dt$. Los valores de las integrales $\int_0^{\infty} t \cdot C dt$ y $\int_0^{\infty} t^2 \cdot C dt$ pueden estimarse mediante cualquiera de los métodos de integración señalados para las áreas en la tabla II. La parte final de la misma, desde el intervalo t hasta infinito, se determinará asumiendo que el último tramo de la curva es representativo de un proceso monoexponencial mediante las ecuaciones 8 y 9 respectivamente.

$$8. \quad \int_0^{\infty} t \cdot c dt = \left(\frac{a}{b^2} + \frac{a}{b} \cdot T \right) \cdot e^{-b \cdot T}$$

$$9. \quad \int_0^{\infty} t^2 \cdot C dt = \left(\frac{2a}{b^3} + \frac{2a}{b^2} \cdot T + \frac{a}{b} \cdot T^2 \right) \cdot e^{-b \cdot T}$$

en las que a es la ordenada en origen y b la pendiente de la curva correspondiente.

Estimación de la biodisponibilidad

Tras esta breve revisión de la metodología empleada en la estimación de los parámetros más representativos de la biodisponibilidad, trataremos más concretamente de la estimación de la biodisponibilidad en magnitud, haciendo hincapié en los casos en los que la cinética no es lineal y considerando la estimación tras la administración de dosis únicas y de dosis múltiples.

Si la farmacocinética es lineal, la expresión más frecuente para estimar la biodisponibilidad tras la administración de *dosis únicas* es la siguiente:

$$10. \quad F = \frac{AUC_0^{\infty} \cdot CI}{D}$$

en la que F representa la fracción de dosis (D) que alcanza inalterada la circulación sistémica, y CI el aclaramiento plasmático del fármaco.

Si se puede asumir que tras la administración intravenosa el 100% de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica, se estima la *biodisponibilidad absoluta* en magnitud de la siguiente relación:

$$11. \quad F = \frac{F \text{ oral}}{F \text{ i.v.}} = \frac{(AUC_0^{\infty} \cdot CI/D) \text{ oral}}{(AUC_0^{\infty} \cdot CI/D) \text{ i.v.}}$$

en la cual, si se asume que el aclaramiento plasmático resulta constante para cada individuo, durante la administración del fármaco por ambas vías, la ecuación 11 se simplifica a:

$$12. \quad F = \frac{(AUC_0^{\infty}/D) \text{ oral}}{(AUC_0^{\infty}/D) \text{ i.v.}}$$

Cuando la administración intravenosa no es factible o cuando se desea realizar un estudio de biodisponibilidad comparativo respecto a una formulación de referencia, se determina la *biodisponibilidad relativa* mediante ecuaciones análogas a las utilizadas para la determinación de la biodisponibilidad absoluta, pero en las cuales se substituyen los valores de $AUC_{i.v.}$ por los correspondientes a la formulación de referencia.

$$13. \quad F = \frac{(AUC_0^\infty/D) \text{ problema}}{(AUC_0^\infty/D) \text{ referencia}}$$

Por lo general, en los estudios de biodisponibilidad relativa las dosis administradas suelen ser idénticas, por lo que la normalización de las dosis no resulta necesaria.

La existencia de ciertas modificaciones intraindividuales en la disposición del fármaco, más concretamente en su aclaramiento plasmático, puede incrementar notablemente la varianza residual utilizada en los ensayos de biodisponibilidad.

La supuesta invariabilidad del aclaramiento plasmático entre administraciones no es siempre evidente, por lo cual en caso de fluctuaciones importantes en el aclaramiento plasmático la ecuación 11 resulta más fiable que la ecuación 12, puesto que tiene en cuenta aquella variabilidad del aclaramiento. De hecho, es difícil disponer de una información veraz de los aclaramientos plasmáticos en cada una de las situaciones experimentales.

No obstante, en aquellas ocasiones en las cuales no existen diferencias notorias en el volumen de distribución, puede utilizarse el valor de la constante lenta de disposición β (estimada por regresión semilogarítmica de la fase monoexponencial terminal) como indicador válido e indirecto de aquellas fluctuaciones.

La ecuación en estos casos sería la siguiente:

$$14. \quad F = \frac{(AUC_0^\infty \cdot \beta/D) \text{ oral}}{(AUC_0^\infty \cdot \beta/D) \text{ i.v.}}$$

La utilización de los productos de AUC_0^∞ por β en lugar de AUC_0^∞ se considera oportuna cuando es patente que la varianza intraindividual de $\ln(AUC_0^\infty)$, estimada del análisis de varianza del diseño cruzado correspondiente, resulta superior a la varianza intraindividual estimada cuando la variable utilizada es $\ln(AUC_0^\infty \cdot \beta)$.

La biodisponibilidad puede estimarse también a partir de un régimen de *dosificación múltiple*. Para ello se utilizan usualmente los niveles plasmáticos tras haberse alcanzado el estado de

equilibrio estacionario; la determinación en estas condiciones presenta ciertas ventajas: a) la biodisponibilidad se estima en una situación más próxima a la aplicación clínica del fármaco; b) se requieren menos muestras de plasma para determinar el valor de AUC para un intervalo de dosificación, respecto a las necesarias tras la administración de una dosis única, y c) los niveles plasmáticos obtenidos son superiores a los de una dosis única, lo cual permite, frecuentemente, una mayor fiabilidad de la metodología analítica.

Las principales desventajas de la estimación de la biodisponibilidad en condiciones de estado de equilibrio estacionario radican en: a) la obligatoriedad de adaptarse estrictamente al régimen posológico; b) la duración del estudio, más prolongada en comparación con la estimación tras dosis únicas, y c) se obtiene escasa información acerca de la biodisponibilidad en velocidad.

En condiciones de estado de equilibrio estacionario, se determina la cantidad absorbida promedio ($F \cdot D$) en un intervalo de dosificación ($\tau = t_2 - t_1$) de la siguiente ecuación:

$$15. \quad F \cdot D = Cl \cdot \int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt$$

en la que el término integral representa el área bajo la curva de niveles plasmáticos frente al tiempo durante el intervalo de dosificación.

La biodisponibilidad absoluta se estima de acuerdo con:

$$16. \quad F = \frac{[Cl_{\text{oral}} \cdot \int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt]_{\text{oral}} / D_{\text{oral}}}{[Cl_{\text{i.v.}} \cdot \int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt]_{\text{i.v.}} / D_{\text{i.v.}}}$$

Si se asume que el aclaramiento plasmático se mantiene constante a lo largo de los regímenes posológicos tras las administraciones oral e intravenosa, la ecuación anterior puede simplificarse:

$$17. \quad F = \frac{[\int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt]_{\text{oral}} / D_{\text{oral}}}{[\int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt]_{\text{i.v.}} / D_{\text{i.v.}}}$$

En la determinación de la biodisponibilidad relativa, la estimación se efectuará de acuerdo con una expresión análoga a la ecuación 13, en la cual se utiliza el área bajo la curva de niveles plasmáticos para un intervalo de dosificación tras ambas administraciones (problema y referencia).

Si puede asumirse constante el aclaramiento plasmático tras ambos regímenes posológicos, y se administran las mismas dosis para cada uno

de ellos, la ecuación a utilizar es, en este caso, la siguiente:

$$18. \quad F = \frac{[\int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt] \text{ problema}}{[\int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt] \text{ referencia}}$$

La determinación de la biodisponibilidad en presencia de una cinética de eliminación saturable —cinética no lineal— en las condiciones del ensayo es más compleja, al no ser aplicable la metodología convencional expuesta anteriormente y al no mantenerse constante el aclaramiento plasmático total dentro del intervalo de concentraciones plasmáticas extremas tras la administración. Así, para los fármacos que presentan una cinética de eliminación de Michaelis-Menten, el aclaramiento plasmático dependerá en cada momento, y de forma no proporcional, de la concentración existente en el lugar de eliminación; por consiguiente, tras la administración de sendas dosis, iguales, por vía oral y por vía intravenosa, el valor de AUC_0^∞ tras la administración oral tenderá a ser menor que el correspondiente al obtenido por vía intravenosa.

Es posible estimar el aclaramiento intrínseco, en función de los niveles plasmáticos tras dosis únicas (C_1), si se conocen los parámetros de Michaelis-Menten (V_{max} y K_m), de acuerdo con la siguiente expresión:

$$19. \quad Cl_{int} = \frac{V_{max}}{K_m + C_1}$$

Si el comportamiento cinético no es lineal tras la administración i.v. del fármaco a distintas dosis, y estimadas las constantes V_{max} y K_m , (y, por lo tanto, conocido el aclaramiento intrínseco), puede determinarse la biodisponibilidad según el método de Martis y Levy⁵ modificado por Rubin y Tozer⁶ mediante la ecuación:

$$20. \quad F = \frac{1}{D} \cdot \sum_{i=1}^{\infty} (C1_i \cdot AUC_i)$$

Si existe un proceso de excreción renal saturable, al tiempo que el aclaramiento no-renal se mantiene constante, la biodisponibilidad puede estimarse de acuerdo con la siguiente expresión:

$$21. \quad F = \frac{Q_e^\infty + (Cl_{no-renal} \cdot AUC_0^\infty)}{D}$$

en la que Q_e^∞ es la cantidad de fármaco excretado por riñón a tiempo infinito. Tras la administración de *dosis múltiples*, la biodisponibilidad de un principio activo que presenta una cinéti-

ca de Michaelis-Menten puede determinarse por aplicación de la ecuación:

$$22. \quad F = \frac{V_{max} \cdot C_{ss}}{(D/\tau) \cdot (K_m + C_{ss})}$$

los parámetros de la cinética de Michaelis-Menten se estiman de la administración intravenosa y C_{ss} es la concentración plasmática promedio en condiciones de estado de equilibrio estacionario.

Evaluación estadística en los ensayos de biodisponibilidad

El tratamiento estadístico en los estudios de biodisponibilidad consiste, principalmente, en la comparación de los principales parámetros que la caracterizan, en magnitud y en velocidad; básicamente, AUC_0^∞ , C_{max} y T_{max} , estimados tras la administración de las formulaciones. Cuando la comparación se efectúa respecto a una formulación estándar, cuya eficacia viene avalada por la experiencia clínica, se trata de un *ensayo de bioequivalencia*. En este caso, el tratamiento estadístico dependerá del diseño efectuado; si bien el más frecuente es el diseño randomizado y cruzado. Cuando se comparan más de dos formulaciones, los diseños más usados son el diseño en cuadrado latino y el diseño en bloques equilibrados e incompletos.

El análisis estadístico de partida en caso de existencia de normalidad en la distribución de las variables, homogeneidad de las varianzas y aditividad de los factores considerados (o, mejor dicho, en caso de haber evidencia en contra) es el análisis de varianza, ANOVA, de 3 vías, en el que los factores o fuentes de variación son: los individuos, las formulaciones y los períodos.

De acuerdo con las recomendaciones de la FDA, el nivel de significación α adoptado es de 0,05 y la potencia del ensayo debe ser igual o superior a 0,8, para lo cual deberá disponerse de un tamaño muestral adecuado.

En el caso de los ensayos de bioequivalencia, el tamaño de la muestra dependerá de los siguientes factores: a) de la diferencia mínima que se pretende detectar, Δ ; b) de σ^2 , la varianza residual del ensayo (normalmente desconocida *a priori*); c) de α , el nivel de significación adoptado, y d) de $1-\beta$, la potencia del ensayo (0,80).

El número mínimo de voluntarios (n) en el ensayo viene determinado por la siguiente expresión:

$$23. \quad n \geq \frac{\sigma^2}{\Delta^2} (t_{\alpha/2} + t_\beta)^2$$

TABLA III
MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS EN LAS TOMAS DE DECISIÓN
DE LOS ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA

<i>Método</i>	<i>Observaciones</i>
ANOVA de 3 vías	Ensayo necesario, para estimar la varianza residual, parámetro indispensable en aquellos ensayos que determinan los límites fiduciales de las diferencias entre medias
Ensayo de Westlake ⁷	Criterio en vigor en EE.UU. (FDA) basado en la estimación de los límites fiduciales de la diferencia simétricos respecto a la media de la formulación de referencia
Ensayo de Mandallaz y Mau ⁸	Aproximación bayesiana al tratamiento estadístico de los ensayos de bioequivalencia. Estudio de la probabilidad posterior de que la biodisponibilidad relativa de una formulación problema está comprendida entre unos límites especificados
Ensayo de Rodda y Davis ⁹	Aproximación bayesiana de la probabilidad posterior de que una determinada diferencia entre las dos formulaciones ensayadas sobrepase un determinado límite predefinido que conllevaría una implicación clínica relevante
Ensayo de Fluehler et al ¹⁰	Método bayesiano de la probabilidad posterior de que la biodisponibilidad relativa de la formulación problema esté comprendida entre unos límites especificados
Ensayo Hauck y Anderson ¹¹	Ensayo «t» orientado para demostrar la hipótesis alternativa para aceptar la bioequivalencia y no la hipótesis nula, como en el ANOVA
Ensayo de Schuirman ¹²	Procedimiento a base de dos ensayos «t» de una cola. Determina dos estadísticos «t» para comprobar si la diferencia entre las dos formulaciones no sobrepasa los dos límites prefijados; en tal caso se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa de bioequivalencia

a pesar de ello, normalmente se acostumbra a utilizar un número inferior de voluntarios.

La comparación estadística de los resultados obtenidos tras el diseño experimental, basado exclusivamente en el ANOVA, no es apropiado para demostrar la bioequivalencia entre dos formulaciones. En efecto, el hecho de que no aparezcan diferencias significativas entre los valores medios de los parámetros ensayados no es indicativo de que las dos formulaciones ensayadas sean bioequivalentes, puesto que una elevada variabilidad (dentro de uno o de los 2 grupos) puede ser causa suficiente para que sea imposible demostrar la existencia de diferencias significativas.

Actualmente, está plenamente aceptado que en los estudios de biodisponibilidad resulta de mayor utilidad el establecimiento de los límites fiduciales de las diferencias entre medias, puesto que cuantifican mejor el concepto de la variabilidad entre parámetros.

Westlake⁷ introdujo el uso de los límites simétricos de las diferencias respecto a la formu-

lación de referencia, proponiendo como criterio de bioequivalencia el que los límites fiduciales simétricos de la formulación problema, respecto a la formulación de referencia, no fuesen superiores al 20%. Este ensayo, todavía en vigor en EE.UU., ha sido criticado largamente desde su implantación por la FDA, a causa de la asimetría de aquellos límites, especialmente cuando los valores promedio de los parámetros de las dos formulaciones se diferencian bastante. Desde entonces han surgido nuevos métodos, como los bayesianos, que determinan la probabilidad «posterior» de que la verdadera diferencia entre las dos formulaciones sobrepase un límite predefinido con criterio clínico⁸⁻¹⁰.

Hauck y Anderson¹¹ han contribuido a la interpretación de los resultados de los estudios de bioequivalencia con un enfoque muy original basado en el planteamiento de una hipótesis nula contraria a la usualmente establecida; así, proponen que de partida hay una diferencia entre las dos formulaciones y que lo que se trata de comprobar es que ésta no sobrepase determi-

nados límites. En caso de rechazar la hipótesis nula, la aceptación de la alternativa equivale a aceptar la bioequivalencia de los preparados.

Recientemente Schuirman¹² ha propuesto para los ensayos de bioequivalencia la aplicación de los ensayos *t* de una cola, a los ensayos de bioequivalencia, con una filosofía similar al ensayo de Hauck y Anderson pero quizá con mayor potencia.

En la tabla III se resumen los métodos más usados en la interpretación de los resultados de los ensayos para la toma de decisión de bioequivalencia o bioinequivalencia. Su diversidad y número prueban claramente las dificultades inherentes a la toma de decisión tras la evaluación estadística y también es indicativo de que la homologación correcta de dichos métodos por parte de las autoridades sanitarias es una necesidad apremiante, en particular para la evaluación de la bioequivalencia de especialidades genéricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 546-558.
 2. Rocci ML, Jusko WJ. LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Comput Programs Biomed* 1983; 16: 203-216.
 3. Yeh KC, Kwan KC. A comparison of numerical integrating algorithms by trapezoidal Lagrange and spline approximation. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 79-88.
 4. Yeh KC, Small RD, Winchell GA. Pharmacokinetic evaluation of stable piecewise cubic polynomials as numerical integration functions. *J Pharm Sci* 1987; 76: S104.
 5. Martis L, Levy RM. Bioavailability calculations for drugs showing simultaneous first-order capacity-limited elimination kinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1973; 1: 283-294.
 6. Rubin GM, Tozer TN. Theoretical considerations in the calculation of bioavailability of drugs exhibiting Michaelis-Menten elimination kinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 437-450.
 7. Westlake WJ. Symmetrical confidence intervals for bioequivalence trials. *Biometrics* 1976; 32: 741-744.
 8. Mandallaz D, Mau J. Comparison of different methods for decision-making in bioequivalence assessment. *Biometrics* 1981; 37: 213-222.
 9. Rodda BE, Davis RL. Determining the probability of an important difference in bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 247-252.
 10. Fluehler H, Hirtz J, Moser HA. An aid to decision-making in bioequivalence. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 235-243.
 11. Hauck WW, Anderson S. A new statistical procedure for testing equivalence in two-groups comparative bioavailability trials. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 83-91.
 12. Schuirman DJ. A comparison of the two one-sided test procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987; 15: 657-680.
- M. ARBOIX: Quisiera hacer una pregunta. El Dr. Obach se ha referido a los errores que pueden aparecer en aquellos casos donde la absorción muestra una dependencia de la dosis. Quisiera preguntarle en concreto qué tipo de análisis aplicaría cuando dos formulaciones administradas por vía oral son bioequivalentes pero la absorción es dosisdependiente.
- R. OBACH: Mi opinión es que en la actualidad no podemos partir de parámetros obtenidos de ajustes teóricos que comportan una variabilidad muy superior a la estimación del propio parámetro, es decir, si tenemos modelos no lineales cuyas constantes no pueden obtenerse con fiabilidad a partir de nuestros datos experimentales, me parece que lo más prudente es hacer un seguimiento lo más estricto posible de los niveles plasmáticos hasta el límite de la sensibilidad del método y utilizar las áreas originales sin más, ya que de lo contrario introducimos fuentes de variabilidad que nos van a distorsionar después las tomas de decisión.
- J. MARTÍNEZ-LANAO: En este sentido, los experimentadores en el campo de la biofarmacia tenemos un reto desde el punto de vista del diseño experimental y de la optimización del tratamiento de datos a fin de calcular las constantes de absorción con una menor variabilidad. ¿Cuál es su opinión al respecto?
- R. OBACH: Particularmente soy pesimista ya que llevamos trabajando en este campo casi 5 años utilizando infusiones intravenosas con una cinética de orden 1 que nos permite si-

mular experimentalmente una curva de niveles plasmáticos con una constante de absorción conocida *a priori*. Hemos aplicado más de 20 métodos con unos errores que, sin exagerar, oscilan entre el 30 y el 40% en el mejor de los casos. Por tanto creo que tiene más valor comparar el valor de C_{max} crudo o T_{max} cuando se ha planificado correctamente el muestreo espaciando las tomas que intentar validar biodisponibilidades a partir de las constantes de absorción.

J. MARTÍNEZ-LANAO: Estoy de acuerdo, pero podría intentarse buscar un diseño experimental que redujera el error asociado a la determinación de las constantes de absorción.

R. OBACH: Yo me basaría preferentemente en un diseño experimental que reduzca el error por buena toma de puntos en los máximos más que en modelos que *a priori* y según mi experiencia no se ajustan.