

1.3.1.3. Intercambio terapéutico

F. PUIGVENTÓS

P. VENTAYOL

O. DELGADO

1 INTRODUCCIÓN

La selección de medicamentos realizada en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, y la elaboración de Formularios o Guías Farmacoterapéuticas (GFT), constituyen una herramienta básica para lograr la prescripción racional de medicamentos en cualquier nivel asistencial, y están ampliamente implantados en el medio hospitalario.

La aplicación de una GFT en los hospitales conlleva la necesidad de establecer criterios de actuación ante la prescripción de tratamientos procedentes del medio ambulatorio con medicamentos no incluidos en la GFT. Esto ha llevado a que se desarrollen programas de Intercambio Terapéutico, complementarios a la GFT, con el fin de protocolizar la actuación a seguir en estos casos, y proponer el uso de la mejor alternativa terapéutica entre los fármacos seleccionados en una institución.

El Intercambio Terapéutico de fármacos es un procedimiento mediante el cual un medicamento es sustituido por otro de diferente composición, pero del que se

espera el mismo o superior efecto terapéutico. Para que se pueda llevar a cabo un Intercambio Terapéutico hay que tener en cuenta aspectos de equivalencia farmacológica, las características del paciente en el que se va a aplicar y aspectos intrínsecos que permitan el cambio.

El Intercambio Terapéutico considera la existencia de medicamentos clínicamente equivalentes e intercambiables entre sí, y definen cuál es el más adecuado para la prescripción según la política de medicamentos del centro. Se pretende así favorecer el uso eficiente de los medicamentos, garantizar su disponibilidad en el lugar y momento oportuno, y facilitar el control y uso racional de los mismos. Mediante los Programas de Intercambio Terapéutico se asegura también el uso de la mejor alternativa terapéutica dentro de los fármacos incluidos en la GFT de la institución.

A nivel hospitalario, una encuesta realizada en 1985, ponía de manifiesto que un 50% de los hospitales de estadounidenses disponían de un procedimiento “automático” para dispensar alternativas terapéuticas a los fármacos prescritos⁽¹⁾, y se estima que más del 52% de los hospitales de agudos

manejan programas para la sustitución de fármacos, así como el 30% de las Health Maintenance Organizations (HMOs)⁽²⁾.

Datos de los hospitales españoles muestran que la sustitución de medicamentos es la intervención que con más frecuencia se hace a la prescripción médica, constituyendo el 85-38% de las mismas⁽³⁻⁶⁾. Por otra parte, los estudios realizados para evaluar la concordancia en la propuesta de un Intercambio Terapéutico muestran que existen discrepancias de opinión en un 40% de los casos⁽⁷⁾.

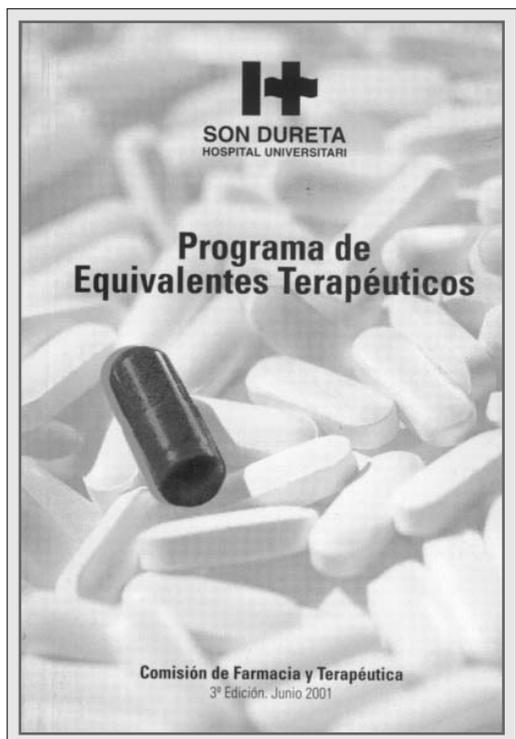
Estos datos ponen de manifiesto que el Intercambio Terapéutico es un procedimiento muy frecuente y no exento de variabilidad, por lo que requiere un análisis detallado y una exposición de los criterios y los fines por los que se lleva a cabo.

2 EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS

Se entiende por Equivalente Terapéutico un fármaco de diferente estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similar cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes (Cuadro 1).

La consideración de un medicamento como Equivalente Terapéutico, requiere una valoración detallada y secuencial de distintos aspectos que vamos a considerar:

Figura 1. Portada de la 3.ª edición de programa de Equivalentes Terapéuticos del Hospital Universitari Son Dureta de Palma de Mallorca.



Cuadro 1. Definición de los términos empleados.

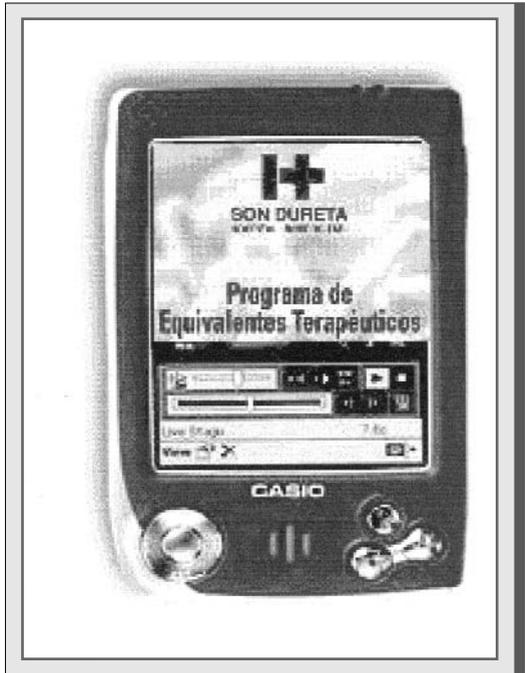
<i>Equivalente Terapéutico:</i>	Fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes.
<i>Intercambio Terapéutico:</i>	Sustitución de un fármaco diferente químicamente del prescrito, pero considerado equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica, sin la aprobación expresa del médico prescriptor, pero en base a un protocolo previamente establecido y aceptado.
<i>Sustitución terapéutica:</i>	Dispensación de un medicamento equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica a un fármaco prescrito.
<i>Medicamento homólogo:</i>	Equivalente Terapéutico que se utiliza indistintamente en función del costo o la disponibilidad.

Nótese que estos conceptos son diferentes a los utilizados en el medio anglosajón, en el que se consideran Equivalentes Terapéuticos aquellos fármacos con la misma composición, y las mismas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y que han probado ser bioequivalentes. El concepto utilizado en este artículo de Equivalente Terapéutico se acerca más al de Alternativa Terapéutica utilizado en otros medios.

Figura 2. Ejemplo de página interior de la 3.ª edición de programa de Equivalentes Terapéuticos del Hospital Universitari Son Dureta de Palma de Mallorca.

GRUPO A. DIGESTIVO Y METABOLISMO	
A02B1A - Antilcerosos: Antihistamínicos H ₂	
Disponible actualmente en el Hospital: Famotidina, Ranitidina	
EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS (Medicamentos homólogos)	
Ranitidina y Famotidina se consideran equivalentes terapéuticos. El Servicio de Farmacia suministrará uno u otro adaptando la posología.	
Oral: Ranitidina 150 mg/12 h ↔ Famotidina 20 mg/12 h (ver nota)	
Inyectable: Ranitidina 50 mg/8 h ↔ Famotidina 20 mg/12 h	
Ref: (9;15-17)	
Nota: Para pacientes con dificultades de deglución se dispone de comprimidos de disolución oral de Famotidina (Tamin rapid).	
MEDICAMENTO NO GUÍA	SUSTITUIR POR
Cimetidina (Tagamet, Mansal, Fremet)	Ranitidina (Zantac)
Oral: 400 mg/12 h	Oral: 150 mg/12 h
Inyectable: 200 mg/12 h	Inyectable: 50 mg/8 h
	Famotidina (Tamin)
	Oral: 20 mg/12 h
	Inyectable: 20 mg/12 h
	Ref: (9;15;16)
Roxatidina oral (Sarilen)	Ranitidina oral (Zantac)
75 mg/12 h	150 mg/12 h
	Ref: (18)

Figura 3. Programa de Equivalentes Terapéuticos del Hospital Universitari Son Dureta en Agenda Electrónica tipo PDA (disponible en internet, consultar página web del hospital).



1) Pertener al mismo grupo o clase farmacológica

Los criterios para considerar un fármaco como miembro de una “clase” son variables, ya que no se han establecido datos clínicos ni científicos para objetivar este término.

La Food and Drug Administration (FDA) utiliza este concepto para los medicamentos con estructura química, farmacología, actividad terapéutica y perfil de efectos adversos similar⁽⁸⁾, lo que en la práctica se traduce en la utilización de criterios muy amplios.

Así, en algunos casos el efecto de “clase” se establece en base a la existencia de una estructura química similar (como el anillo dihidropiridínico de los bloqueantes del calcio), otras veces en propiedades bioquímicas, como la capacidad para bloquear una enzima (por ejemplo la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa), en otros casos se basa en el efecto sobre un determinado órgano (como la actividad estrogénica) o en presentar un efecto farmacológico si-

milar, como los antihipertensivos (antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o betabloqueantes).

Vemos que el concepto de “clase” así definido puede ser muy útil y pedagógico en determinados casos, pero no es clínico, por lo que asumir que los fármacos de una “clase” son equivalentes es muy arriesgado, y considerarlos intercambiables es, sencillamente, erróneo.

2) Indicaciones aprobadas y usos terapéuticos

Siempre que se consideren dos fármacos como Equivalentes Terapéuticos se entiende que es para una indicación concreta en la que ambos están formalmente indicados. Pero este criterio no es suficiente. Por ejemplo las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) indicadas en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q no se consideran equivalentes para esta indicación dado que sólo enoxaparina ha mostrado ser superior a la heparina no fraccionada para estos casos⁽⁹⁻¹⁰⁾. Además, las indicaciones varían de un país a otro e, incluso, de una especialidad a otra dentro del mismo principio activo.

Para establecer el criterio de equivalencia terapéutica se deben respetar las indicaciones aprobadas porque, aunque exista evidencia de utilización clínica, no parece sostenible fomentar una política de utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas. En este momento, tenemos el caso de clopidogrel como antiagregante plaquetario después de la implantación de un stent coronario en el que, aunque hay evidencias de su eficacia y seguridad⁽¹¹⁾, no se propone como Equivalente Terapéutico de ticlopidina en estos pacientes por no estar formalmente aprobada la indicación.

3) Eficacia terapéutica equivalente

La fuente de información óptima para evaluar el efecto comparado de dos fármacos son los ensayos clínicos directos de los fármacos entre sí pero, desafortunadamente, este tipo de estudios no son requeridos por la FDA ni por otras agencias reguladoras, ni tampoco interesan a la industria farmacéutica.

Para ser comercializado actualmente un medicamento no se requiere demostrar su eficacia relativa frente a otras alternativas que sean competitivas. Las administraciones sanitarias aprueban los medicamentos en base a estudios de eficacia y seguridad basados, siempre que sea éticamente aceptable, en ensayos frente a placebo, y no tienen entre sus responsabilidades la comparación entre fármacos de una misma "clase" para valorar si son equivalentes. Es decir, se requiere demostrar cualitativamente la eficacia, pero no datos cuantitativos que le comparen con fármacos similares. Estos aspectos se dejan para la puesta en el mercado y, se ha postulado, que la falta de ensayos clínicos controlados conlleva a una estrategia de marketing descontrolada⁽⁸⁾. La comercialización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, antagonistas del calcio o antiinflamatorios no esteroideos, ilustran esta estrategia en la que ha primado más el efecto de "clase" que los estudios de eficacia comparada de cada fármaco.

Este hecho ha ido, en ocasiones, en contra de la promoción de algún fármaco. Un ejemplo lo constituyó la comercialización de la fluvastatina, en la que el fabricante anunció que su fármaco tenía una efectividad similar a otros estatinas, como pravastatina, lovastatina y simvastatina, y que la única diferencia era el precio. Esto ocasionó que la FDA enviara una carta de advertencia al laboratorio para que corrigiera su estrategia, en la que se indicaba que estos datos no eran correctos⁽⁸⁾:

a diferencia de lovastatina, pravastatina y simvastatina, es fluvastatina la que no ha mostrado disminuir la mortalidad y morbilidad de causa cardiovascular.

Hay que añadir, además, que los estudios comparados no interesan desde el punto de vista económico. El número de pacientes que se requiere para mostrar una eficacia similar a otro fármaco es normalmente superior al que se necesita para mostrar eficacia frente a placebo, y se corre el riesgo adicional de que el fármaco ensayado resulte de inferior eficacia al de comparación, por lo que la industria evita la promoción de estudios de este tipo.

Demostrar equivalencia requiere, por otra parte, especiales consideraciones estadísticas. Establecer la equivalencia perfecta no es posible, así que en los estudios de equivalencia se recurre a delimitar un margen de no-inferioridad, dentro del cual, el efecto de los fármacos se considera clínicamente equivalente, teniendo en cuenta que la ausencia de diferencia no se puede confundir con la evidencia de equivalencia⁽¹²⁾. Un ejemplo de ensayo clínico cuyo objetivo fue demostrar equivalencia es el ASSENT-II en el que participaron 16.949 pacientes, y se comparaba alteplasa y tenecteplasa en el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio⁽¹³⁾. En este caso el tamaño de la muestra y el diseño estadístico se planteó en base a considerar como eficacia equivalente una diferencia de mortalidad entre ambos fármacos inferior al 1%⁽¹⁴⁾.

Otro problema añadido es la interpretación clínica de los estudios basados en variables vicariantes o intermedias de eficacia, es decir, aquellos parámetros que nos orientan acerca de un efecto, pero que no valoran directamente la utilidad clínica, como la disminución del colesterol, de la presión arterial, de la hemoglobina glicosilada o el número de oocitos disponibles para la fecundación. En estos estudios el beneficio clínico para el paciente debe ser extrapolado, basándonos en un beneficio supuesto o en otros ensayos que hayan mostrado un beneficio relativo traducido en variables finales de eficacia.

Así, siempre que estén disponibles, se valorarán en primer lugar los estudios clínicos directos entre los fármacos a considerar. Si no existen estudios comparativos directos se pasan a considerar los ensayos disponibles de cada fármaco en los que se consideren variables duras de eficacia (morbilidad, mortalidad o supervivencia) y, en último lugar, y si no se dispone de otros datos, se valorarán los ensayos con variables vicariantes de eficacia. Hay que tener en cuenta que si

se comparan dos medicamentos en ensayos clínicos diferentes, sólo se deberá evaluar el efecto relativo que presentan en cada caso, es decir, la reducción relativa del riesgo (RRR), y no el efecto absoluto que estará influenciado por los datos basales o del grupo control de cada estudio⁽¹⁵⁾.

4) Seguridad equivalente

Plantea los mismos problemas que la eficacia. En algunos casos el desarrollo y elección de un fármaco se basa en criterios de seguridad y no de eficacia, como ha sido el caso de ticlopidina⁽¹⁶⁾ o rofecoxib⁽¹⁷⁾.

Además, son numerosos los ejemplos de retirada de fármacos, no por su falta de eficacia, sino por su seguridad. Entre los últimos ejemplos vale la pena recordar el caso de mibefradil⁽¹⁸⁾, troglitazona o cisaprida⁽¹⁹⁾. El asumir una seguridad de “clase” conlleva a los mismos riesgos que asumir una eficacia, y es evidente la necesidad de demostrar ambos datos en ensayos controlados, aunque los efectos secundarios poco prevalentes sólo se detectan en ensayos postcomercialización o en estudios a largo plazo.

5) Otros datos

Además, para considerar un fármaco como Equivalente Terapéutico hay que valorar aspectos más concretos que nos permitan valorar el intercambio en un paciente concreto, para lo que debemos tener en

cuenta datos de los fármacos en situaciones clínicas especiales (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, interacciones con otros fármacos), así como los datos farmacocinéticos, frecuencia de administración, presentaciones farmacéuticas y dosis equivalentes para realizar el intercambio.

Otros aspectos a considerar hacen referencia al propio intercambio, es decir, que sea posible teniendo en cuenta especialmente las pautas de inicio de tratamiento y de discontinuación. Además, hay que valorar la experiencia clínica con los fármacos que se proponen como equivalentes.

Para reducir el riesgo de extrapolar datos falsos de un efecto de “clase” y maximizar la selección óptima de un fármaco dentro de una clase, es útil desarrollar y aplicar métodos precisos que faciliten de toma de decisiones.

En este sentido se han publicado algoritmos para la toma de decisiones en Intercambio Terapéutico⁽²⁰⁾, en el que se valoran de forma secuencial y según su importancia clínica los siguientes aspectos: indicaciones terapéuticas, eficacia, contraindicaciones, consideraciones especiales del paciente, efectos adversos, interacciones farmacológicas, cumplimiento del paciente, duración del tratamiento, dosis terapéuticas equivalentes y tiempo esperado para ejercer el efecto terapéutico.

Cuadro 2. Niveles jerárquicos de evidencia para establecer comparación entre dos fármacos (JAMA).

Nivel	Tipo de estudio
1	Ensayos clínicos randomizados y controlados entre los fármacos que se comparan con variables clínicas de eficacia.
2	Ensayos clínicos randomizados y controlados entre los fármacos a comparar con variables vicariantes de eficacia. O Ensayos clínicos randomizados y controlados de los fármacos a comparar frente a placebo con variables clínicas o vicariantes validadas de eficacia.
3	Análisis de subgrupos de pacientes de ensayos clínicos randomizados y controlados de los fármacos a comparar frente a placebo con variables clínicas o vicariantes validadas de eficacia. O Ensayos clínicos randomizados y controlados de los fármacos a comparar frente a placebo con variables no validadas de eficacia.
4	Ensayos no randomizados (estudios observacionales o búsquedas en bases de datos).

También se han publicado niveles jerárquicos de evidencia de equivalencia en base a los estudios que lo sustentan, que pueden verse resumidos en el Cuadro 2⁽¹⁵⁾.

3 PROGRAMAS DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

El Intercambio Terapéutico se origina en el contexto de una institución en la que se dispone de una comisión interdisciplinaria guiada por la necesidad de realizar una terapia farmacológica racional y poner a disposición del paciente el medicamento más apropiado.

Los programas de Intercambio Terapéutico son documentos consensados para la prescripción y dispensación de fármacos según la información científica disponible y en base a un procedimiento previamente establecido.

El tipo de actuaciones previstas en un programa de Intercambio Terapéutico se puede clasificar en:

- 1) Sustitución de fármacos por la alternativa terapéutica incluida en la Guía Farmacoterapéutica, adaptando dosis y pauta de tratamiento.
- 2) Suspensión de fármacos que no han mostrado eficacia en ensayos clínicos o que carecen de interés terapéutico en pacientes ingresados.
- 3) Continuación de tratamiento con fármacos que no es aconsejable modificar.
- 4) Aplicación del concepto de fármacos homólogos, mediante el cual se utilizan indistintamente los medicamentos considerados equivalentes terapéuticos en función del coste y la disponibilidad.

Ante el desafío de implantar políticas de Intercambio Terapéutico con un mínimo de calidad y seguridad, se considera que todo programa de Intercambio Terapéutico debe de cumplir con los siguientes puntos⁽²¹⁾:

- 1) Estar consensado por los equipos clínicos que lo van a aplicar. Cada grupo terapéutico debe ser revisado, discutido y aceptado por los clínicos responsables de su implantación. El equipo revisor debe constar por escrito, así como la fecha de la realización.
- 2) Ser revisado y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- 3) Se debe aplicar según unos procedimientos previa-

mente establecidos y disponibles por escrito.

- 4) Se debe difundir de forma adecuada para su conocimiento y debe estar disponible para los facultativos que los requieran.
- 5) El médico prescriptor debe ser responsable de su aplicación o, en cualquier caso, debe ser informado de una sustitución en un tiempo razonable que debe constar en los procedimientos establecidos.
- 6) Se ha de poder tener acceso a la historia clínica y a la información analítica del paciente.
- 7) Se debe realizar un seguimiento y registro de las reacciones adversas que puedan ser atribuidas a la aplicación de un Intercambio Terapéutico.
- 8) Se deben fomentar estudios clínicos de la aplicación del Intercambio Terapéutico.
- 9) Se debe actualizar periódicamente en función de los nuevos datos publicados.
- 10) Debe contemplar la posibilidad de realizar excepciones, de las que deberá quedar constancia para su estudio.

4 INTERCAMBIO TERAPÉUTICO EN EL MEDIO AMBULATORIO

En la aplicación de programas de Intercambio Terapéutico en el medio hospitalario hay que tener en cuenta las circunstancias concretas del paciente ingresado: estancia limitada, estricto control médico, control de constantes vitales y monitorización farmacocinética de los medicamentos con estrecho margen terapéutico. Esta supervisión del paciente permite garantizar el control clínico y la seguridad de los pacientes a los que se aplica un intercambio terapéutico.

La amplia aceptación de los programas de Intercambio Terapéutico en las instituciones cerradas choca con las reticencias a implantar esta estrategia en el medio ambulatorio. Entre los inconvenientes que se citan están la dificultad de monitorizar y seguir adecuadamente al paciente, la existencia de múltiples guías de referencia y la mayor implicación de la opinión del paciente⁽²²⁾ y, a diferencia del medio hospitalario, cobran gran importancia en la valoración del fármaco la preferencia del paciente, una cómoda posología, y la adhesión y duración del tratamiento farmacológico.

Algunas organizaciones han sugerido que el Intercambio Terapéutico se realice sólo en centros hospitalarios, principalmente debido al seguimiento estricto del paciente, que no se puede mantener en el medio am-

Tabla 1. Ejemplo de intercambio terapéutico del Programa de Equivalentes Terapéuticos del Hospital Universitari Son Dureta de Palma de Mallorca (3.^a ed., Junio 2001).

C02B4A- Inhibidores del sistema renina-angiotensina	
INCLUIDOS EN LA GUÍA Captoprilo, Enalaprilo	
Medicamento no guía Benazapril oral (Cibazen, Labopal) 5 mg 10 mg	Sustituir por Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 5 mg 10 mg
Cilazapril oral (Inhibace, Inocar) 1 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 5 mg
Enalapril 50 mg + Hidroclorotiazida 12,5 mg (Co Renitec, Acediur, Acetensil Plus, Crinoretic, Dabonal Plus, Ditenside, Neotensin Diu)	Seguir con el mismo tratamiento (valorar utilizar la especialidad Co Renitec).
Fosinopril oral (Fositens, Hiperplex, TensoStop) 20 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 20 mg No requiere ajuste de dosis en Insuficiencia Renal, el resto de los IECAs se ajusta según ClCr. Ref: (73).
Lisinopril oral (Doneka, Prinivil, Zestril) 5 mg 10 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 5 mg 10 mg Ref: (74, 75).
Perindopril oral (Coversyl) 4 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 10 mg
Quinapril oral (Acuprel, Ectren, Lidaltrin) 5 mg 10 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 5 mg 10 mg Ref: (74, 75).
Ramipril oral (Acovil, Carasel) 2,5 mg 5 mg 10 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 5 mg 10 mg 20 mg
Trandolapril oral (Gopten, Odrix) 0,5mg 2 mg	Enalapril oral (Crinoren, Renitec, Ditenzor) 2,5 mg 10 mg

bulatorio. Pero, quizás sea más importante la naturaleza de programa de intercambio que el medio en el que se lleve a cabo, requiriéndose una finalidad explícita, un diseño adecuado y una implantación correcta⁽²³⁻²⁵⁾.

5 MEDICAMENTOS HOMÓLOGOS Y ASPECTOS ECONÓMICOS

Medicamentos homólogos son aquellos equivalentes terapéuticos que no han mostrado superioridad en términos de eficacia y seguridad, y que se utilizan indistintamente en función de su disponibilidad y/o costo.

Las consideraciones de costo deben ser tenidas en cuenta siempre como un aspecto más en la evaluación técnica de un medicamento. Cuando se considere un fármaco para su utilización en terapéutica, se debe realizar un análisis económico que incluya estudios de coste-efectividad, coste-beneficio y coste-utilidad, especialmente para poder llevar a cabo decisiones dirigidas a colectivos de pacientes, que permitan conocer los fármacos o estrategias terapéuticas más eficientes. Pero, en la práctica, el coste de adquisición de los medicamentos no es un valor absoluto, sino que varía en función de ofertas y estrategias de marketing de forma constante.

En estos casos, la consideración de medicamentos homólogos tiene una implicación económica fundamental, estableciéndose este concepto como una estrategia de competencia utilizada para la racionalización del gasto farmacéutico, permitiendo competir en el mercado principios activos diferentes para una misma indicación terapéutica, con lo que se logra una oferta más amplia y la posibilidad de mayor competencia, evitando la dictadura económica que supone en algunas ocasiones disponer de un único producto sin alternativas posibles.

Con este contexto se han tratado como medicamentos homólogos diferentes entidades químicas, como: heparinas bajo peso molecular, antiulcerosos antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, antieméticos antagonistas de la serotonina, factores estimulantes del crecimiento de granulocitos, eritropoyetinas alfa y beta, etc.

6 ASPECTOS LEGALES

En Estados Unidos, donde los programas de Intercambio Terapéutico están más implantados, la legislación varía de estado a estado y, los que lo contemplan, lo hacen en base a protocolos aprobados. Muchos se-

Tabla 2. Ejemplo de medicamentos homólogos del Programa de Equivalentes Terapéuticos del Hospital Universitario Son Dureta de Palma de Mallorca (3.ª ed., Junio 2001).

A04A1F: Antieméticos antagonistas de la serotonina Grupo revisado por Jordi Ginés (Farmacia)

DISPONIBLE ACTUALMENTE EN EL HOSPITAL
Ondansetron

Equivalentes terapéuticos (medicamentos homólogos)

Granisetron (Kytril), Ondansetron (Zofran, Yatrox), Tropisetron (Navoban) se consideran equivalentes terapéuticos, el Servicio de Farmacia suministrará uno u otro adaptando la posología.

Dosis equivalentes en emesis aguda:

Inyectable: Ondansetron 8 mg (*) pre-quimioterapia • Granisetron 3 mg pre-quimioterapia • Tropisetron 5 mg pre-quimioterapia.

*) Cuando la dosis de cisplatino excede de 100 mg/m², los pacientes pueden beneficiarse de dosis más altas de ondansetron, por ejemplo, 16 mg.

Dosis equivalentes en emesis retardada:

Oral: Ondansetron 8 mg/8 h-12 h, Granisetron 1 mg/12 h, Tropisetron 5 mg/24 h. Duración 2-7 días (mínima 2-3 días).

guros médicos disponen de formularios muy restrictivos e incluyen el intercambio terapéutico. Esta posibilidad se extiende generalmente a los farmacéuticos de hospital, debiendo existir acuerdos escritos específicos con los médicos. Generalmente se hace mediante una comunicación previa al médico requiriendo su autorización para el cambio y en los medicamentos previamente autorizados para el intercambio.

En España, la legislación sólo contempla el cambio de un fármaco de la misma composición y en determinados casos de urgencia⁽²⁷⁾. En el caso de los hospitales, la política de intercambio se concibe como política del centro, y el médico ratifica el cambio normalmente con posterioridad a la sustitución. En cualquier caso, se debe basar en procedimientos previamente aceptados y publicados.

En los hospitales de la red INSALUD, el Contrato de Gestión con los hospitales para el año 2001 establece por primera vez que se debe disponer de Protocolos o Programas de Equivalentes Terapéuticos. Con esta medida la administración se hace eco de una necesidad asistencial y evidencia una práctica habitual en nuestros hospitales.

La legalidad del proceso se consigue cuando el médico del paciente firma el intercambio realizado, si bien, el actuar en base a protocolos escritos y aprobados previamente es una garantía de la calidad de las actuaciones y pone de manifiesto la práctica asistencial consensuada en el centro.

7 POSTURAS INSTITUCIONALES ANTE EL INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

A pesar de la frecuencia de esta práctica, el intercambio terapéutico ha sido objeto de muchas críticas y controversias.

En julio de 1990, el American College of Physicians publicó su posición respecto a la sustitución terapéutica, poniendo de manifiesto su escepticismo por considerar que se podía tratar de políticas para el empleo de fármacos sin más consideraciones que el coste. En un documento en el que daba a conocer la complejidad del proceso, sus posibles beneficios y riesgos, consideró como inapropiado realizar intercambio terapéutico sin la aprobación previa del médico, y hacía hincapié en la importancia de la formación médica para una terapia racional. Calificaba como adecuada la susti-

tución de medicamentos siempre que se realizara en instituciones con un sistema de Formulario y con una Comisión de Farmacia y Terapéutica que funcione correctamente, así como en el medio ambulatorio, si se daban estas circunstancias⁽²⁾.

La American Medical Association (AMA) se opuso a la sustitución terapéutica sin autorización previa del médico, pero consideró el intercambio terapéutico aceptable en pacientes hospitalizados y en determinados pacientes externos en instituciones que dispusieran de una Comisión de Farmacia y Terapéutica organizada y siempre que se cumplieran unos mínimos requisitos de calidad⁽²⁷⁾.

La Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) contempla el Intercambio Terapéutico en el concepto de calidad y de proporcionar una asistencia costo-efectiva a los pacientes, y el American College of Clinical Pharmacy (ACCP) justifica el Intercambio Terapéutico debido al gran número de medicamentos de una "clase" que se comercializan y por la necesidad de contención del gasto farmacéutico sin detrimento de la calidad de la prescripción, apoyando la sustitución de fármacos siempre que el colectivo médico y farmacéutico trabajen juntos en el desarrollo de políticas encaminadas a proporcionar al paciente la terapéutica más óptima⁽²⁸⁾.

En cuanto al registro de las reacciones adversas, la FDA puso en marcha en 1997 un teléfono a disposición de los profesionales sanitarios y pacientes destinado exclusivamente al registro de reacciones adversas debidas al Intercambio Terapéutico de fármacos⁽²⁹⁾.

8 CONSIDERACIONES FINALES

La sustitución terapéutica, como cualquier política de medicamentos, entraña responsabilidades, riesgos y desafíos. Los aspectos técnicos a tener en cuenta se pueden resumir en identificar y elegir la alternativa terapéutica adecuada para cada ocasión y monitorizar el curso clínico del paciente.

Pero, además de los factores técnicos, se requiere un trabajo adicional de habilidad y confianza mutua. La elaboración de un programa de Intercambio Terapéutico resultará ineficaz sin una implantación adecuada y esto implica, en primer lugar, que los prescriptores se deben involucrar en la elaboración del mismo y, después, que debe ser puesto en marcha conjuntamente con un programa educativo sobre el mismo dirigido a los clínicos que lo van a aplicar. Los programas basados en

finés económicos crean reticencias, pero cuando los criterios se establecen para mejorar el tratamiento y cuidado del paciente, las posturas se acercan.

El llevar a cabo programas de Intercambio Terapéutico requiere un esfuerzo importante de persuasión del médico para que modifique sus hábitos de prescripción y de información en todos los medios disponibles. La información al médico prescriptor se considera como uno de los aspectos más sensibles del proceso, y al que se han dedicado más comentarios^(2,30), lo que incluso ha ocasionado que se hayan dado consejos para una adecuada comunicación de un Intercambio Terapéutico⁽³¹⁾.

El hecho de sustituir un medicamento ha estado, por razones operativas, en manos de los farmacéuticos de hospital, pero con la implantación de la prescripción electrónica la decisión del intercambio pasa directamente al médico, y los programas de intercambio deben ser manejados por los clínicos. En este contexto, los programas de equivalentes terapéuticos se conciben como un documento de ayuda a la prescripción, que proporciona información al médico para la selección del medicamento más adecuado de los disponibles.

En este contexto los programas de Intercambio Terapéutico deben ser difundidos para que estén disponibles en el momento en que el médico realiza la prescripción. Para ello se pueden emplear ediciones impresas⁽³²⁾, módulos integrados en programas informáticos de prescripción, difusión del programa en la red intranet del centro, empleo de programas adaptados a las agendas electrónicas tipo PDA⁽³³⁾, etc.

Si la iniciativa del farmacéutico para elaborar programas de este tipo es el primer paso, es igualmente esencial que vaya seguido de la colaboración del equipo médico. Hay que valorar y aprovechar las oportunidades y, probablemente, sea más fácil si existe con una política de medicamentos establecida, de prestigio reconocido y con solidez en sus decisiones. Los programas deben ser una guía de prescripción y punto de encuentro del cuerpo médico y farmacéutico, y no una herramienta de control institucional.

El sistema de formulario no es una herramienta hospitalaria, sino que cada vez más se aplica por las compañías de seguros privados e instituciones, que cuentan con un listado cerrado de medicamentos disponibles. Si bien hemos comentado que las agencias reguladoras no tienen entre sus funciones la implantación de estos programas, quizás a las agencias financiadoras no les quede más remedio que definir entre sus presta-

ciones los medicamentos que van a ser financiados, basados en informes de evaluación técnicos y económicos, y con el respaldo de las guías terapéuticas y de práctica clínica.

El Intercambio Terapéutico se debe enmarcar en una selección de fármacos adecuada en una institución con una Comisión de Farmacia y Terapéutica activa, encargada de la selección de medicamentos, divulgación de información para su correcto uso, promoción de protocolos y guías de utilización de fármacos y seguimiento de sus resultados. Y, así planteado, el Intercambio Terapéutico se concibe, no como el cambio a otro fármaco, sino cambiar al fármaco sobre el que más evidencia existe de su efectividad y seguridad.

El sistema de formularios y programas de Intercambio Terapéutico constituyen, al igual que las guías de tratamiento, los protocolos de prescripción, la sustitución de genéricos, los estudios de utilización de fármacos o los medicamentos controlados, herramientas disponibles para mejorar la terapéutica del paciente y, su uso inteligente en los planes de salud, contribuirán a mejorar la gestión de los recursos farmacéuticos, y proporcionar a nuestros pacientes la terapia más eficaz y costo efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segal R, Grines LL, Pathak DS. Opinions of pharmacy, medicine, and pharmaceutical industry leaders about hypothetical therapeutic-interchange legislation. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45:570-7.
2. American College of Physicians. Therapeutic Substitution and Formulary Systems. *Ann Int Med* 1990; 113(2):160-3.
3. Carmona G, Ortega P, Torres FI, et al. Intervención farmacéutica en la prescripción de medicamentos. *Farm Hosp* 1999; 23 (Esp Congr): 10.
4. Ferriols R. Evaluation of pharmacist intervention in Medication Related Problems (MRP). Spring Conference on Clinical Pharmacy (Reykjavik Iceland 10-13 May 2000).
5. Aznarte P, Diaz MS, Martínez de Guzmán M, et al. Evaluación de la intervención farmacéutica en un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias. *Farm Hosp* 1999; 23 (Esp Congr): 9.
6. Clopés A, Castro I, Sala ML, et al. Evaluación del impacto de las intervenciones del farmacéutico clínico en la atención al paciente. *Farm Hosp* 1999; 23 (Esp Congr): 5.

7. Llopis P, Quintana P, Soriano A, et al. Evaluación del nivel de concordancia en los intercambios terapéuticos propuestos en el área de dosis unitarias. Hospital de la Ribera. Alzira (Valencia). Farm Hosp 1999; 23 (Especial XLIV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria): 16.
8. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999; 354: 1202-04.
9. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(7):447-452.
10. Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial Investigations. *Am Heart J* 1998; 135 (6Pt 3Su):S353-S360.
11. Moore SA, Steinhubl SR. Clopidogrel and coronary stenting: what is the next question? *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10(2):121-6.
12. Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and Ethical Issues in Equivalence Trials. *JAMA* 2001; 285(9):206-8.
13. Magnus OE, Harrington RA, Agnelli G, et al. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest* 2001; 119:253S-277S.
14. ASSENT-2 investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in AMI, the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354:716-22.
15. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, et al. Users' Guides to the Medical Literature. XIX Applying Clinical Trial Results. B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. *JAMA* 1999; 282 (14):1371-77.
16. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation*. 1999 May 11; 99(18):2364-6.
17. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA*. 1999; 282 (20):1929-33.
18. Withdrawal of Posicor From Market. *Circulation* 1998; 98: 831-832.
19. SoRelle R. Drugs and Disease. *Circulation* 2000; 101:e9027.
20. Wall DS, Abel SR. Therapeutic-interchange algorithm for multiple drug classes. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1295-6.
21. Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Llodrá Ortola V, et al. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clín Esp* 2000; 200:261-270.
22. Carroll, NV. Formularies and therapeutic interchange: The health care setting makes a difference. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:467-72.
23. Nelson, KM. Improving ambulatory care through therapeutic interchange. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:1307.
24. Dillon MJ. Formularies and therapeutic interchange in managed care. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1776.
25. Cahill JA. Formularies and therapeutic interchange in managed care. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1776-7.
26. Ley del Medicamento 25/90, de 20 de diciembre.
27. American Medical Association. AMA policy on drug formularies and therapeutic interchange in inpatient and ambulatory patient care settings. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:1808-10.
28. American College of Clinical Pharmacy. Guidelines for therapeutic interchange. *Pharmacotherapy* 1993; 13(3):252-256.
29. FDA seeks help in evaluating consequences of therapeutic interchange. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54(15):1149.
30. Shulman, SR and Gouveia W. Therapeutic Substitution. An Option for Cost-Effective Prescribing? *PharmacoEconomics* 1993; 3 (4):257-259.
31. Heiner, CR. Communicating about therapeutic interchange. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53(1): 2568-70.
32. Delgado O, Puigventós F Programa de equivalentes terapéuticos. Ed. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Son Dureta. 3ª ed. Junio 2001.
33. Serna J, Puigventós F, Ventayol P, et al. Programa de equivalentes terapéuticos del Hospital Universitario Son Dureta: Versión para PDA (Personal data assistant). Comunicación al 56 congreso de la SEFH. Valencia 2001.

