

GUÍA DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

***HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE
ALICANTE
SERVICIO DE FARMACIA***

INTRODUCCIÓN

a) Selección de los medicamentos: Se hace en base al perfil de eficacia/seguridad y de coste/efectividad de las alternativas terapéuticas. Se realiza a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y queda plasmada en los Formularios o Guías Farmacoterapéuticas (GFT). Toda política positiva de medicamentos debe incluir, además, los criterios de actuación ante la prescripción de medicamentos no incluidos en la GFT.

b) Intercambio Terapéutico: Procedimiento mediante el cual un medicamento es sustituido por otro de diferente composición, pero del que se espera el mismo o superior efecto terapéutico.

INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

a) Principios: El Intercambio Terapéutico considera la existencia de medicamentos clínicamente equivalentes e intercambiables entre sí, y define cual es el más adecuado para la prescripción según el paciente y en base a la política de medicamentos del hospital.

b) Objetivos: La finalidad de las políticas de medicamentos es favorecer el uso eficiente de los mismos, garantizar su disponibilidad en el lugar y momento oportuno, facilitar el control y uso racional de los mismos y asegurar la mejor alternativa terapéutica. Mediante los Programas de Intercambio Terapéutico se asegura también el uso de la mejor alternativa terapéutica dentro de los medicamentos incluidos en la GFT de la institución.

TERMINOLOGÍA

a) Equivalente Terapéutico: Medicamento 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.

b) Intercambio Terapéutico: Sustitución de un medicamento diferente químicamente del prescrito, pero considerado equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica, en base a un protocolo previamente establecido y aceptado.

c) Programa de Intercambio Terapéutico: Documento consensuado para la prescripción y dispensación de medicamentos susceptibles de intercambio terapéutico según la información científica disponible y en base a un procedimiento previamente establecido.

d) Medicamento homólogo: Equivalente Terapéutico que se utiliza indistintamente en función del costo o la disponibilidad.

EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS: ASPECTOS A CONSIDERAR

a) Pertenecer 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. El concepto de "clase" así definido no es clínico, y asumir que los fármacos de una "clase" son equivalentes e intercambiables es erróneo.

b) 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.

c) Eficacia terapéutica equivalente: La mejor fuente de información óptima para evaluar el efecto comparado de dos fármacos son los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con el fármaco de referencia.

d) Seguridad equivalente: Las mismas consideraciones que para eficacia clínica: asumir una seguridad de "clase" conlleva a los mismos riesgos que asumir una eficacia de clase.

e) Características farmacocinéticas y aspectos farmacéuticos: El intercambio se debe valorar de forma individualizada, según la situación clínica del paciente: insuficiencia renal o hepática grave; interacciones con otros fármacos que esté tomando el paciente; datos farmacocinéticos y frecuencia de administración; vía de administración, presentaciones disponibles y dosificaciones

PRIORIZACIÓN DE CRITERIOS EN LA TOMA DE DECISIONES

indicaciones terapéuticas → eficacia → contraindicaciones → consideraciones especiales del paciente → efectos adversos → interacciones farmacológicas → cumplimiento del paciente → duración del tratamiento → dosis terapéuticas equivalentes → tiempo esperado para ejercer el efecto terapéutico.

ACTUACIONES A CONTEMPLAR

- 1) Sustitución de medicamentos por la alternativa terapéutica incluida en la Guía Farmacoterapéutica, adaptando dosis y pauta de tratamiento.
Ejemplos: Antidiabéticos orales; Antiagregantes plaquetarios vía oral; Diuréticos vía oral; Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) vía oral; Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II); Antagonistas del calcio vía oral; Hipocolesterolemiantes tipo estatinas; Heparinas de bajo peso molecular; Ansiolíticos/hipnóticos tipo benzodiazepinas; Corticosteroides sistémicos vía oral
- 2) Sus pensión de medicamentos que no han mostrado eficacia en ensayos clínicos o que carecen de interés terapéutico en pacientes ingresados.
Ejemplos: Antiflatulentos: dimeticona, simeticona; Antiespasmódicos: Br de otilonio, butilescopolamina; Hepatoprotectores: sibilina, ademetonina; Inhibidores de la absorción de glucosa: acarbosa, miglitol; Vasodilatadores cerebrales y periféricos: cinarizina, citicolina, dihidroergotoxina; Antivaricosos sistémicos: diosmina, hesperidina, escina
- 3) Continuación de tratamiento con medicamentos que no es aconsejable modificar.
Ejemplos: Antiepilepticos; Antiparkinsonianos; Antidepresivos; Anticolinesterásicos en Alzheimer; Deshabitantes del alcohol; Flunarizina en profilaxis de migraña; No sustituir glicidona en caso de IR
- 5) Aplicación del concepto de medicamentos homólogos, mediante el cual se utilizan indistintamente las especialidades consideradas equivalentes terapéuticos en función del coste y la disponibilidad; p.ej. Antiulcerosos (omeprazol, pantoprazol)

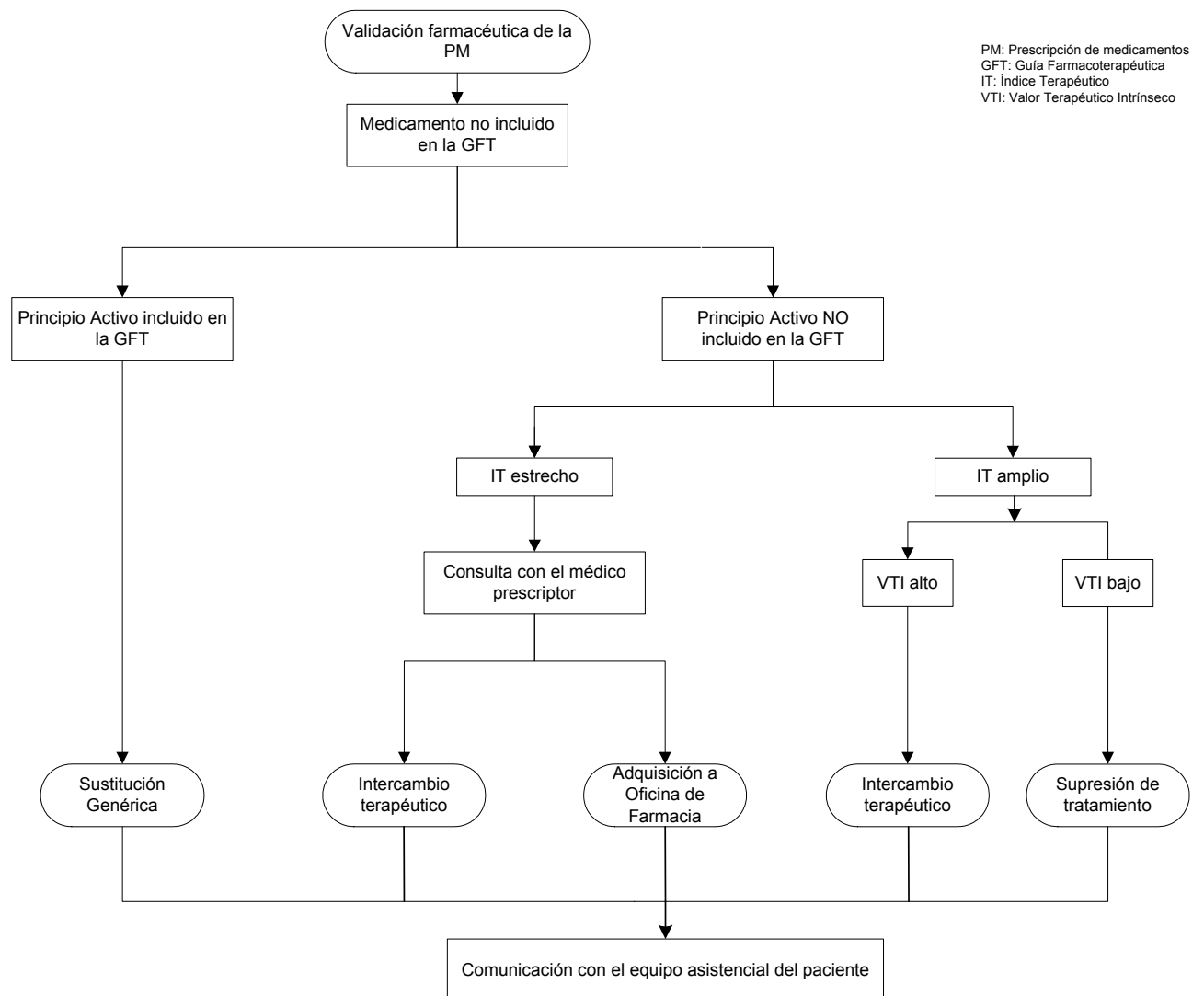
EXCEPCIONES AL MISMO

- a) Los programas de intercambio no son aplicables a todos los pacientes.
- b) Deben contemplar la posibilidad de realizar excepciones al mismo, que deben quedar registradas para su estudio.
- c) El médico debe ratificar en la prescripción la indicación del medicamento no incluido en el formulario.

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO

- El intercambio debe realizarse por un farmacéutico en base a unos Procedimientos Normalizados de Trabajo previamente establecidos y disponibles por escrito.
- El farmacéutico ha de poder tener acceso a la historia clínica y la información analítica del paciente en el caso de que se necesite para realizar un política de intercambio terapéutico.
- El médico prescriptor y la enfermera deben ser informados de una sustitución en un tiempo razonable (24-72 h).

DIAGRAMA DE FLUJO EN LA TOMA DE DECISIONES



A10B: ANTIDIABÉTICOS ORALES

INSULINO SECRETORES

SULFONILUREAS

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía dosis equivalente (en mg)						
Glicazida (Diamicon®)	Glibenclamida (Daonil®, Euglucon®)	Glimepirida (Amaryl®)	Glipizida (Minodiab®)	Gliquidona (Glurenor®)	Glisentida (Staticum®)	Clorpropamida (Diabinese®)	Tolbutamida (Rastinon®)
80 mg	5	2	5	15 - 30	2,5 – 5	250	500
160 mg	10	4	10	60	10	500	1000

METIGLINIDAS

medicamento no incluido en guía

Nateglinida (Starlix®)	Repaglinida (Novonorm®, Prandin®)
----------------------------------	---

Se valorará individualmente cada caso

INSULINO SENSIBILIZADORES

METFORMINA

medicamento no incluido en guía

Metformina
(Dianben®)

Recomendación general: suspender durante el ingreso y recomendar insulina regular según dextros y/o glicazida.

GLITAZONAS

medicamento no incluido en guía

Rosiglitazona (Avandia®)	Pioglitazona (Actos®)
------------------------------------	---------------------------------

Se valorará individualmente cada caso

INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA

medicamento no incluido en guía

Acarbosa (Glucobay®, Glumida®)	Miglitol (Plumarol®, Diastabol®)
--	--

Se recomienda suspender el medicamento durante el ingreso por ser de baja utilidad terapéutica

B01: INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETAR - VÍA ORAL

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía dosis equivalente (en mg)	
Ácido acetilsalicílico (Adiro®)	Ácido acetil salicílico (Aspirina infantil®, Mejoral infantil®, Tromalyt®)	Triflusal (Disgren®)
100 mg	125 - 150	300
300 mg	250 - 300	600 – 900 (repartido en 2 – 3 dosis diarias)

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía dosis equivalente (en mg)
Clopidogrel (Iscover®, Plavix®)	Ticlopidina (Ticlodone®, Tiklid®)
75 mg qd	250 bid

C03: DIURÉTICOS

DIURÉTICOS DE ACCIÓN MODERADA

Medicamento incluido en guía	
HIDROCLOROTIAZIDA (Hidrosaluretil®, Esidrex®)	XIPAMIDA (Diurex®, Demiax®)
12.5	-----
25	20
50	40
INDAPAMIDA Tertensif®retard 1.5 mg	Indapamida con respecto a hidroclorotiazida, en base a su ligera superioridad en términos de seguridad sobre el perfil glucídico y lipídico, sería una alternativa terapéutica para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, en los que esté indicado un diurético tiazídico, (hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, diabetes, etc.).

SULFAMIDAS SOLAS

Medicamento incluido en guía
CLORTALIDONA (Higrotona®)
12.5, 25 y 50 mg

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Medicamento incluido en guía
ESPIRONOLACTONA⁽¹⁾ (Aldactone®, EFG) 25 mg y 100 mg
EPLERENONA⁽²⁾ (Inspra® 25 mg y 50 mg)

⁽¹⁾ **Espironolactona:** Hiperaldosteronismo primario y secundario; Condiciones edematosas: ICC, síndrome nefrótico, o cirrosis con edema y/o ascitis; Hipertensión esencial; Hipocaliemia

⁽²⁾ **Eplerenona:** añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤ 40 %) y signos clínicos de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente.

ASOCIACIONES DE DIURÉTICOS DE ACCIÓN MODERADA CON AHORRADORES DE POTASIO

Medicamento incluido en guía	Medicamento no incluido en guía	Medicamento no incluido en guía	Medicamento no incluido en guía
	Conversión de dosis (mg/24 horas)	Conversión de dosis (mg/24 horas)	Conversión de dosis (mg/24 horas)
Amilorida+Hidroclorotiazida (Ameride®, Diuzine®)	Espironolactona+Altizida (Aldactacine®)	Espironolactona+Bendroflumetiazida (Spirometon®)	Triamtereno+Hidroclorotiazida (Urocaudal®)
5 mg+ 50 mg	25 mg + 15 mg	50 mg + 2.5 mg	50 mg + 25 mg

DIURÉTICOS DEL ASA O DE ALTO TECHO Y COMBINACIONES

DIURÉTICOS DE ALTO TECHO SOLOS o ASOCIADOS CON AHORRADORES DE POTASIO

Medicamento incluido en guía	Medicamento no incluido en guía	Medicamento no incluido en guía	Medicamento no incluido en guía
	Conversión de dosis (en mg/24 horas)	Conversión de dosis (en mg/24 horas)	Conversión de dosis (en mg/24 horas)
FUROSEMIDA (Seguril®)	BUMETANIDA (Forduran®)	PIRETANIDA (Perbilen®)	TORASEMIDA (Dilutol, Isodiur, Sutril)
20	1	6	2.5 - 5 - 10
40	5	12	20
80	10	-----	-----

Medicamento incluido en guía	Medicamento no incluido en guía
Espironolactona 25 mg + Furosemida 40 mg (Aldactone®)	Triamtereno 25 mg + Furosemida 77.6 mg (Salidur®)

C08: ANTAGONISTAS DEL CALCIO-VÍA ORAL

BENZOTIAZEPINAS

medicamento
incluido en guía

Diltiazem
(Dinisor®, Lacerol®, Masdil®)

60, 120 retard y 300 mg

FENILALQUILAMINAS

medicamento
incluido en guía

Verapamilo
(Manidón®, Veratensín®)

80, 120 retard y 240 mg retard

DIHIDROPIRIDINAS

La conversión de dosis se basa en la potencia y duración de acción entre las dihidropiridinas y deberían usarse solamente como una guía de apoyo a la toma de decisiones

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía conversión de dosis (en mg)						
Amlodipino (Astudal®, Norvás®)	Barnidipino (Libradín®)	Felodipino (Fensel®, Perfudal®)	Isradipino (Lomir®)	Lacidipino (Lacimen®, Motens®)	Lercanidipino (Lercadip®, Zanidip®)	Nisoldipino (Cornel®, Syscor®)	Nitrendipino (Tensogradal®)
5 mg	10	5	2,5	2	10	10	10
10 mg	20	10	5	4	20	20	20

Nicardipino
(Nerdipina®, Vasonase®)

20 mg

Nifedipino
(Adalat®, Dilcor®)

10 mg liberación
convencional, 20 mg retard,
30 mg oros

Nimodipino
(Nimotop®, Remontal®)

30 mg

C09A: : INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA CONVERTASA IECA_s-VÍA ORAL

ACCIÓN CORTA

medicamento
incluido en guía

Captopril
(Capoten®, Cesplón®,
Dilabar®, Tensoprel®)

ACCIÓN INTERMEDIA

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía dosis equivalente (en mg)	
Enalapril (Crinoren®, Ditsensor®, Renitec®)	Benazepril (Cibacen®, Labopal®)	Quinapril (Acuprel®, Ectren®, Idalprin®)
5 mg	5	5
10 mg	10	10
20 mg	20	20
40 mg	40	40

ACCIÓN PROLONGADA

medicamento incluido en guía				
Ramipril (Acovil®, Carasel®)	Fosinopril (Fositens®, Hiperplex®, Tenso stop®, Tensocardil®)	Lisinopril (Doneka®, Prinivil®, Secubar®, Zestril®)	Perindopril (Coversyl®)	Trandolapril (Gopten®, Odrix®)
1,25 mg	5	5	2	1
2,5 mg	10	10	4	2
5 mg	20	20	8	4
10 mg	40	40	16	8

C09C: ANTAGONISTAS DE RECEPTOR AT-1 DE ANGIOTENSINA-II-VÍA ORAL

ARA e indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento (AEM)

Fármaco	Indicaciones aprobadas por la AEM			
	Hipertensión	*Hipertensión con Hipertrofia Ventricular Izquierda	**Nefropatía diabética	***Insuficiencia Cardíaca
Candesartán	X			X
Eprosartán	X			
Irbesartán	X		X	
Losartán	X	X	X	X
Olmesartán	X			
Telmisartán	X			
Valsartán	X			X

Indicaciones en ficha técnica:

*Losartán: prevención del accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

**Losartán: tratamiento de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria e hipertensión, como parte del tto. antihipertensivo

**Irbesartán: tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión como parte de su tto. antihipertensivo.

***Candesartán: tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y reducción de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$) como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA o cuando los inhibidores de la ECA no se toleren. El tratamiento con este fármaco reduce la mortalidad y la hospitalización por I. cardíaca.

***Losartán: tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con diuréticos y/o digitálicos.

***Valsartán: Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas-10 días). Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se puedan utilizar inhibidores de la ECA, o como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA cuando no se puedan utilizar betabloqueantes.

ARA y dosificaciones según las indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento (AEM)

Dosis según indicaciones aprobadas por la AEM				
Fármaco	Ajustes I.Renal/Hepática	Hipertensión	Nefropatía diabética	Insuficiencia Cardíaca
Candesartán	No	D.ini: 16 mg qd; D.max: 32 mg qd Rango: 4-32 mg qd		D.ini: 4 mg qd D.max: 32 mg qd
Eprosartán	No	D.ini: 600 mg qd; D.max: 800 mg qd Rango: 400-800 mg qd ó en 2 dosis		
Irbesartán	No	D.ini: 150 mg qd; D.max: 300 mg qd Rango: 75-300 mg qd	300 mg qd	
Losartán	IH: ↓ 50% la dosis inicial	D.ini: 50 mg qd; D.max: 100 mg qd Rango: 25-100 mg qd ó en 2 dosis	100 mg qd	D.ini: 50 mg qd D.max: 100 mg qd
Olmesartán	No	D.ini: 20 mg qd; D.max: 40 mg qd Rango: 5-40 mg qd		
Telmisartán	No	D.ini: 40 mg qd; D.max: 80 mg qd Rango: 20-80 mg qd		
Valsartán	No	D.ini: 80 mg qd; D.max: 320 mg qd Rango: 80-320 mg qd		IC y Post-IAM D.ini: 20-40 mg bid D.max: 160 mg bid

medicamentos incluido en guía		medicamentos no incluidos en guía				
Losartán (Cozaar®)	Candesartán (Atacand®, Parapres®)	Eprosartán (Tevetens®)	Irbesartán (Aprovel®, Karvea®)	Telmisartán (Micardis®, Pritor®)	Olmesartán (Ixia®, Olmetec®, Openvas®)	Valsartán (Diován®, Kalpress®, Vals®)
25 mg	8	600 (repartido en 2 dosis)	75	20	10	40
50 mg	16	600 (repartido en 2 dosis)	150	40	20	80
100 mg	32	800 (repartido en 2 dosis)	300	80	40	160

C10AA: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA - ESTATINAS

medicamento incluido en guía en hipercolesterolemia	medicamento no incluido en guía dosis equivalente (en mg)		
Pravastatina (Bristacol®, Lipemol®, Liplat®, Prareduct®) Presentaciones: 10 mg, 40 mg comp	Fluvastatina (Digaril®, Lescol®, Lymetel®)	Lovastatina (Mevacor®, Nergadan®, Taucor®)	Simvastatina (Colemin®, Pantok®, Zocor®)
10 mg	10	10	5
20 mg	20	20	10
40 mg	40	40	20 - 40

Atorvastatina⁽¹⁾

(Cardyl®, Prevencor®, Zarator®)

Presentaciones: 10 mg, 40 mg comp.

⁽¹⁾ Aceptado en GFT para el tratamiento de la patología coronaria (síndrome coronario) y cerebrovascular en pacientes con hipercolesterolemia. También como continuación durante el ingreso del tratamiento hipocolesterolemizante ambulatorio.

H02: CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS-VÍA ORAL

medicamento incluido en guía en hipercolesterolemia	medicamento retirado de la guía dosis equivalente (en mg)
Prednisona oral (Dacotin®, Prednisona EFG®)	Metilprednisolona oral (Urbason®)
5 mg	4 mg
10 mg	8 mg
15 mg	12 mg
20 mg	16 mg
25 mg	20 mg
30 mg	24 mg
35 mg	28 mg
40 mg	32 mg
45 mg	36 mg
50 mg	40 mg

Tabla comparativa de las propiedades farmacológicas de distintos glucocorticoides

Glucocorticoide	Categoría embarazo	Dosis equivalente (mg)	Vías de administración	Potencia antiinflamatoria	Potencia mineralcorticoide	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Semivida eliminación	
							Plasmática (min)	Biológica (h)
Acción-Corta								
Hidrocortisona	C	20	P.O., I.M., I.V.	1	2	90	80-118	8-12
Acción-Intermedia								
Metilprednisolona	C	4	P.O., I.M., I.V.	5	0	--	78-188	18-36
Prednisolona	B	5	P.O.	4	1	90-95	115-212	18-36
Prednisona	B	5	P.O.	4	1	70	60	18-36
Triamcinolona	D	4	I.M.	5	0	--	200+	18-36
Acción-Larga								
Betametasona	C		I.M	25	0	64	300+	36-54
Dexametasona	C	0.75	P.O., I.M., I.V.	25-30	0	--	110-210	36-54
Mineralcorticoides								
Fludrocortisona	C	--	P.O.	10	125	42	210+	18-36

N05: BENZODIAZEPINAS-VÍA ORAL

ACCIÓN CORTA - INTERMEDIA

(R): Inicio rápido / (I): Inicio intermedio / (L): Inicio lento

HIPNOTICO

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía pauta equivalente (en mg/noche)				
Lorazepam (I) (Idalpren®, Orfidal®) comp 1 mg-5 mg	Bromazepam (I) (Lexatin®) caps 1,5 mg – 3mg – 6mg (ACCION INTERMEDIA) (*)	Brotizolam (R) (Sintonal®) comp 0,25 mg	Loprazolam (I) (Somnovit®) comp 1 mg	Lormetazepam (I) (Loramet®, Noctamid®, EFG) comp 1 mg-2 mg, solución 2,5mg/ml	Midazolam (R) (Dormicum®, EFG) comp 7,5 mg
0,5 mg	1,5 mg	0,125 mg	0,5 mg	-----	3,75 mg
1 mg	3 mg	0,25 mg	1 mg	1 mg	7,5 mg
2 mg	6 mg	0,5 mg	2 mg(DM)	2 mg	15 mg

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía pauta equivalente (en mg/noche)			
Lorazepam (I) (Idalpren®, Orfidal®) comp 1 mg-5 mg	Triazolam (I) (Halción®) comp 0,125 mg	Zaleplon (R) (Sonata®) comp 5mg – 10mg	Zolpidem (R) (Stilnox®, EFG) comp 5-10 mg	Zopiclona (R) (Datolan®, Limovan®, Siaten®, Zopicalma®) comp 7,5 mg
0,5 mg	-----	5 mg	5 mg	-----
1 mg	0,125 mg	10 mg (DM)	10 mg(DM)	7,5 mg(DM)
2 mg	0,250 mg(DM)	-----	-----	-----

ANSIOLITICO

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía pauta equivalente		
Lorazepam (I) (Idalpren®, Orfidal®) comp 1 mg-5 mg	Bromazepam (I) (Lexatin®) caps 1,5 mg-3 mg-6 mg	Clotiazepam (R) (Distensan®) comp 5 mg-10 mg	Bentazepam (R) (Tidadipona®) comp 25 mg
1-2 mg/8h (DM=10mg/día)	1,5-3 mg/8 h (DM=12mg/8h)	5-10 mg/8h (DM=20mg/8h)	25 mg/8h (DM=50mg/8h)

Las dosis diarias se incrementan en función de la respuesta clínica y se individualizan para cada paciente.

Para los medicamentos no incluidos en guía a dosis superiores a las pautas usuales, se valorará mantener el tratamiento durante el ingreso

ACCIÓN LARGA
(R): Inicio rápido / (I): Inicio intermedio / (L): Inicio lento
HIPNÓTICO

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía pauta equivalente (en mg/noche)				
Diazepam (R) (EFG) comp. 5 mg solución 2 mg/ml	Clorazepato (R) (Tranxilium®) comp 5 mg-10 mg-15 mg-50 mg	Flurazepam(R) (Dormodor®) comp 30 mg	Quazepam (I) (Quiedorm®) comp 15 mg	Ketazolam(I) (Marcen®, Sedotime®) comp 15 mg - 30 mg - 45 mg	
2,5 mg	-----	-----	-----	15 mg	
5 mg	15 mg	15 mg	7,5 mg	30 mg	
7,5 mg	-----	-----	-----	45 mg	
10 mg	15 mg	30 mg	15 mg	60 mg	

medicamento incluido en guía

Flunitrazepam (I)
(Rohipnol®)
comp 1 mg

Se recomienda valorar intercambio terapéutico si coexiste
drogodependencia

ANSIOLÍTICO

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía pauta equivalente				
Diazepam (R) (EFG) comp 5 mg solución 2 mg/ml	Halazepam (L) (Alapryl®) comp 40 mg	Clorazepato (R) (Tranxilium®) comp 5 mg-10 mg-15 mg-50 mg	Clordiazepóxido(I) (Huberplex®, Omnalio®) comp 5 mg – 10mg-25 mg	Clobazam (I) (Noiafren®) comp 10 mg-20 mg (*)	Pinazepam (Duna®) comp 2,5mg – 5mg -10 mg
5 mg/8h	20 mg/8 h	5-10 mg/8h	5-10 mg/8h	10 mg/12h	2,5-5 mg/12h
10 mg/8h	40 mg/8 h	15 mg/8h	25 mg/8h	15 mg/12h	10 mg/12h

(*) CLOBAZAM: Cuando se prescriba como coadyuvante al tratamiento antiepiléptico, habrá que mantener el tratamiento durante el ingreso.

MIORRELAJANTE

medicamento incluido en guía	medicamento no incluido en guía pauta equivalente
Diazepam (R) comp. 5 mg, solución 2 mg/ml	Tetrazepam (R) (Myolastan®) comp 50 mg
5 mg/8 h	50 mg/8 h

TABLA 1: COMPARACIÓN CLÍNICA

NOMBRE	INDICACIÓN	Margen Dosis/día Adultos <65 años	Dosis máxima/día Adultos >65 años
ACCIÓN CORTA - INTERMEDIA			
ALPRAZOLAM	Ansiolítico	0,5-6 mg/día	2 mg/día
BENTAZEPAM	Ansiolítico	75-150 mg/día	50 mg/día
BROMAZEPAM	Ansiolítico	4,5-36 mg/día	18 mg/día
BROTIZOLAM	Hipnótico	0,25-0,5 mg/día	0,125-0,25 mg/día
CLOTIAZEPAM	Ansiolítico	15-60 mg/día	30 mg/día
LORAZEPAM	Ansiolítico Hipnótico	1-6 mg/día	3 mg/día
LOPRAZOLAM	Hipnótico	1-2 mg/día	0,5-1 mg/día
LORMETAZEPAM	Hipnótico	0,5-2 mg/día	0,5 mg/día
MIDAZOLAM	Hipnótico	7,5-15 mg/día	7,5 mg/día
TRIAZOLAM	Hipnótico	0,125-0,5 mg/día	0,125 mg/día
ZALEPON	Hipnótico	10 mg/día	5 mg/día
ZOLPIDEM	Hipnótico	10 mg/día	5 mg/día
ZOPICLONA	Hipnótico	7,5 mg/día	3,75 mg/día
ACCIÓN LARGA			
CLOBAZAM	Ansiolítico	20-30 mg/día	10 mg/día
CLORAZEPATO	Ansiolítico Hipnótico	15-60 mg/día	30 mg/día
CLORDIAZEPOXIDO	Ansiolítico	15-100 mg/día	40 mg/día
DIAZEPAM	Ansiolítico Hipnótico	2,5-40 mg/día	20 mg/día
FLUNITRAZEPAM	Hipnótico	0,5-2 mg/día	1 mg/día
FLURAZEPAM	Hipnótico	15-30 mg/día	15 mg/día
HALAZEPAM	Ansiolítico	60-160 mg/día	80 mg/día
KETAZOLAM	Hipnótico	15-60 mg/día	30 mg/día
QUAZEPAM	Hipnótico	7,5-15 mg/día	7,5 mg/día

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

NOMBRE	F(%) vo	T máx (h) vo	Vd (l/Kg)	Cl (ml/min/Kg)	Metabolitos	Actividad Mtbto	T _½ eficaz (*)	Inicio Acción vo (**)	UPP (%)
BENZODIAZEPINAS O ANÁLOGOS DE ACCIÓN CORTA -INTERMEDIA									
ALPRAZOLAM	>90	1-2	1-1,5	0,8-1,4	Alfa-hidroxiaprazolam 4-hidroxiaprazolam	Activo Inactivo	12-15 6-7	(I)	80
BETAZEPAM	86	1	0,8	2,5	-----	-----	2,8-4,5	(R)	-----
BROMAZEPAM	84	1-3	1,4	-----	3-hidroxibromazepam glucuronoconjugado	Menor Inactivo	8-19 -----	(I)	70
BROTIZOLAM	70	0,5-2	0,4-1,3	-----	-----	Inactivo	4-8	(R)	80-90
CLOTIAZEPAM	>90	1-2	-----	-----	Norclotiazepam OH-clotiazepam	Activo Activo	4-18	(R)	99
LORAZEPAM	93	0,5-3	0,7-1,5	0,7-1,5	Glucuronoconjugados	Inactivo	10-20	(I)	85
LOPRAZOLAM	80	1-3	----	-----	Glucuronoconjugados	Inactivo	6-12	(I)	70-90
LORMETAZEPAM	80	1-2	----	-----	Glucuronoconjugados	Inactivos	10	(I)	85
MIDAZOLAM	40-50	0,5-1	0,8-1,7	-----	-----	Inactivo	1,5-2,5	(R)	>95
TRIAZOLAM	99-100	0,5-2	0,8-1,3	-----	-----	Inactivo	1,7-5	(I)	89-94
ZALEPLON	30	1	1,5	-----	-----	Inactivos	1	(R)	60
ZOLPIDEM	68	1,5	0,54	-----	-----	-----	2-5	(R)	92
ZOPICLONA	-----	1,5	100	-----	Zopiclona-N-oxido	Activo	5,8 3,5-6 p.a.	(R)	45

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS (Continuación)

NOMBRE	F(%) vo	T máx vo(h)	Vd (l/Kg)	Cl (ml/min/Kg)	Metabolitos	Actividad Mtbto	T _½ eficaz (*)	Inicio Acción vo	UPP (%)
BENZODIAZEPINAS DE ACCIÓN LARGA									
CLOBAZAM	87	1-3	1-1,8	0,5-1,15	n-demetilclobazam hidroxidemetilclobazam 4-hidroxiclobazam	Activo ---- ----	43-56	(I)	87-90
CLORAZEPATO (***)	90	1-2	0,9-1,3	1,6-2	Nordiazepam Oxazepam	Activo Activo	30-200 5-15	(R)	80-95
CLORDIAZEPOXIDO	100	1-4	0,3-0,6	0,2-1	Demetilclordiazepoxido Demoxepam Oxazepam Nordiazepam	Activo Activo Activo Activo	18 14-95 5-15 30-200	(I)	90-97
DIAZEPAM	100	0,5-2	1-2	0,36	Nordiazepam Temazepam Oxazepam 4-hidroxidiazepam	Activo Activo Activo ----	30-200 6-8 5-15 ----	(MR)	98
FLUNITRAZEPAM	90-95	1-2	0,6-3,6	-----	Nor-flunitrazepam	Activo	20-30	(I)	80
FLURAZEPAM (***)	-----	0,5-2	-----	-----	Dealquilflurazepam n-hidroxietylflurazepam	Activo Activo	20-100 2-4	(R)	97
HALAZEPAM	-----	1-3	----	-----	Nordiazepam Oxazepam Hidroxihalazepam	Activo Activo ----	30-200 5-15 ----	(L)	-----
KETAZOLAM (***)	90	1-2	-----	-----	Nordiazepam Oxazepam	Activo Activo	30-200 5-15	(I)	-----
QUAZEPAM	-----	1-3	5-8,6	-----	2-oxoquazepam n-dealquilquazepam	Activo Activo	70 40	(R)	>95

(*) Semivida plasmática eficaz, ya sea la del principio activo o la del metabolito activo.

(**) Inicio de la acción tras administración vo: (MR): Muy rápido; (R): Rápido; (I): Intermedio; (L): Lento.

(***) Son profármacos ya que el metabolito es el verdadero responsable de la acción farmacológica.

N06A: ANTIDEPRESIVOS

Introducción	Las consideraciones farmacológicas revisadas sugieren que los antidepresivos de nueva generación constituyen una clase heterogénea, tanto en su acción farmacológica principal (es decir, inhibición selectiva y potencial de la reabsorción de serotonina), como en su acción secundaria (p. e. bloqueo de la reabsorción de norepinefrina y dopamina). La revisión de estudios comparativos demuestra la ausencia de diferencias de eficacia entre los distintos compuestos, pero pone de manifiesto algunas diferencias en la tolerabilidad. Al igual que ocurre con todos los tratamientos antidepresivos, la respuesta de los pacientes con depresión mayor al tratamiento con antidepresivos de nueva generación es variable: entre el 30 y el 40% de estos pacientes no responden suficientemente a los antidepresivos de nueva generación, y se ha observado que muchos de los pacientes que responden a un fármaco también lo hacen a otro de la misma o distinta clase farmacológica sin problemas importantes. Además, hay que tener en cuenta que los antidepresivos rara vez se emplean en situaciones de urgencia (p.ej., riesgo de suicidio) en donde existen otras modalidades de tratamiento más efectivas. En líneas generales la selección del agente más apropiado deberá individualizarse en cada paciente y tener en cuenta los efectos adversos esperados, el perfil de interacciones, las preferencias del paciente y el coste del tratamiento.
Formulario del HGUA	<u>Antidepresivos de nueva generación incluidos en la guía farmacoterapéutica del HGUA</u> <ul style="list-style-type: none"> - Dos agentes ISRS de primera línea (fluoxetina y citalopram) con características diferenciales en seguridad, especialmente en el perfil de interacciones farmacológicas. - Un agente SARI (trazodona) cuando se busca un efecto hipnótico-sedante, especialmente en el manejo de los pacientes con delirium y demencia. - Un agente dual (venlafaxina) para garantizar las continuaciones de tratamiento (pacientes en tratamiento ambulatorio con venlafaxina o duloxetina) y evitar de este modo los riesgos inherentes a la interrupción del tratamiento (síndrome de abstinencia clínicamente significativo) - En aquellos pacientes que por tener depresión recurrente, de larga evolución, y que requieran una evaluación psiquiátrica se podrá individualizar el tratamiento con otros agentes no incluidos en el formulario.
Intercambio terapéutico	<u>Factores que deben considerarse antes de establecer un régimen de cambio:</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Urgencia</u> con la que es preciso llevar a cabo el cambio → Valorar la urgencia de la condición psiquiátrica a tratar es necesario ya que si no hay urgencia y por lo tanto, se puede prescindir durante un periodo (días-semanas) del efecto terapéutico, se puede seleccionar un régimen de cambio más conservador. Si hay urgencia, se puede optar por un cambio más directo, lo cual justifica una cierta monitorización del paciente. - <u>Dosis</u> del AD actual - <u>Mecanismo de acción</u> farmacológica y <u>farmacocinética</u> de los ADs implicados - <u>Vulnerabilidad</u> del paciente a los efectos secundarios aditivos (resultantes de la asociación puntual de los ADs) <u>Problemas potenciales:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Rebote colinérgico: dolor de cabeza, inquietud, diarrea, náusea y vómitos, como consecuencia de la falta aguda de bloqueo de los receptores colinérgicos (ej: tricíclicos). - Síndrome de abstinencia a los ADs (mayor con venlafaxina y paroxetina) - Síndrome serotoninérgico si la estrategia implica la coadministración temporal de ADs - Interacción farmacológica entre los ADs - Efectos de discontinuación del AD que se retira que se interpretan como efectos secundarios del AD que se introduce.

Medicamento incluido (ISRS)		Medicamentos no incluidos			
Fluoxetina	Citalopram	Escitalopram	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina
20 mg	20 mg	10	100	20	50
40 mg	30 mg	15	200 (2-3 tomas)	40	100

Si el paciente está siendo tratado con un medicamento que comparte la vía de metabolización CYP2D6, y previamente, está recibiendo sertralina o fluvoxamina, se propone el cambio a citalopram, para evitar posibles interacciones medicamentosas clínicamente significativas. En este sentido, el cambio de paroxetina a fluoxetina, carece de riesgo. En líneas generales se propone el cambio de escitalopram a citalopram.

Dosis más altas de las indicadas deben intercambiarse siguiendo la estrategia del “*cross-tapering*” y convendría asegurarse de que el paciente tiene un grado de adherencia al tratamiento contando con que los estudios indican que el 50% de los pacientes con depresión no cumplen con el tratamiento. Ejemplo: Paroxetina 40 mg → Fluoxetina 40 mg. Se recomienda pasar a paroxetina 20 mg + fluoxetina 20 mg durante 3-4 días y pasado este tiempo suspender la paroxetina y aumentar a fluoxetina 40 mg (cross-tapering) para evitar el síndrome de abstinencia a paroxetina.

Pacientes con terapia farmacológica compleja (asociación de antidepresivos, dosis más altas de las indicadas, etc) serán valorados por psiquiatría.

Medicamento incluido (sedantes)		Medicamentos no incluidos	
Trazodona		Mianserina	Mirtazapina
150 mg (2-3 tomas)		30	15
300 (2-3 tomas)		60	30

Medicamento incluido (IRNS)		Medicamentos no incluidos	
Venlafaxina		Duloxetina	
75 mg		30	
150 mg		60	

(Duloxetina: no intercambio en dolor neuropático)

Mecanismos de acción del grupo de antidepresivos, incluyendo los de primera generación

Clase farmacológica	
Inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), con acción antagonista sobre diversos receptores (adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos o histaminérgicos).	Antidepresivos tricíclicos (ATC): amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina.
Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO).	Tranilcipromina: inhibidor irreversible de la MAO-A y MAO-B. Moclobemida inhibidor reversible y selectivo de la MAO-A
Antagonistas de los receptores α_2 presinápticos..	Mianserina y su análogo piridínico, la mirtazapina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA)	Reboxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram (así como su estereoisómero activo, el escitalopram)
Inhibidores no selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)	Venlafaxina y duloxetina
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Bupropión
Antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT ₂ e inhibidores débiles de la captación de serotonina (SARI).	Trazodona

Indicaciones aprobadas de los antidepresivos de segunda generación (EMA y FDA*)

	Depresión Mayor	Trastorno Obsesivo-Compulsivo	Trastorno de Pánico (o de Angustia)	Trastorno de Estrés Postraumático	Trastorno de Ansiedad Generalizada	Síndrome Premenstrual	Fobia Social	Bulimia Nerviosa	Dolor Neuropático
Mirtazapina	Sí								
Mianserina	Sí								
Reboxetina	Sí								
Duloxetina	Sí				Sí *				Sí
Fluvoxamina	Sí	Sí							
Fluoxetina	Sí	Sí	Sí *			Sí *		Sí	
Paroxetina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí *	Sí		
Sertralina	Sí	Sí	Sí	Sí		Sí *	Sí		
Citalopram	Sí	Sí	Sí				Sí		
Escitalopram	Sí	Sí	Sí		Sí		Sí		
Venlafaxina	Sí		Sí *		Sí		Sí		
Trazodona	Sí								
Bupropión	Sí								

Características farmacológicas de los antidepresivos de nueva generación

	F (%)	Tmax (h)	Alimentos	Vd (l/kg)	UPP	Metab. activos	Semivida	Pk lineal
Mirtazapina	50	1.5-2	No	-	85	Sí	20-40 h	Sí (30-80 mg)
Mianserina	20-30	2-3	No	27.5	90	Sí	10-40.8 h	Sí
Reboxetina	92-94	1.5-2.4	No	0.38-0.92	96-97	No	12-14 h	-
Duloxetina	30-80	6-10	Sí	-	≥ 90	No	8-17 h	-
Fluvoxamina	94	3-8	No	25	77	No	15 h	No
Fluoxetina	72-90	6-8	No	20-45	≥ 95	Sí	4-16 días	No
Paroxetina	≥ 90	3-8	No	3-12	≥ 95	No	20 h	No
Sertralina	80-95	4-9	Mínimo	20	≥ 95	Sí (débiles)	26	Sí
Citalopram	80	2-4	No	12-15	80	Sí	33-37	Sí
Escitalopram	-	3-6	No	-	56	Sí (débiles)	22-32	-
Venlafaxina	12.6	1-2	-	6-7	30	Sí	5-11	-
Trazodona	65	0.5-2	Sí	0.47-0.84	89-95	Sí	7	-
Bupropión	Muy baja	2-3	No	19-21	84	Sí	14	-

Citalopram tiene una semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) de aproximadamente 36 horas en estado estacionario y es independiente del sexo. La $t_{1/2}$ de paroxetina está aumentada en ancianos (aumenta de 36 a 90 horas), población en la que se han descrito concentraciones plasmáticas aumentadas. Fluoxetina tiene la $t_{1/2}$ más prolongada (1-4 días) y su metabolito activo norfluoxetina de 7-15 días lo que puede ser ventajoso para pacientes que muestren un bajo grado de adherencia. Sertralina presenta una $t_{1/2}$ sexo y edad dependiente. Citalopram y sertralina presentan una farmacocinética lineal, mientras que fluoxetina y paroxetina exhiben una farmacocinética no lineal, lo que significa que pequeños aumentos de dosis pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas desproporcionadas, lo cual supondría una eventual toxicidad de tipo anticolinérgica para paroxetina.

Características de los antidepresivos de nueva generación en cuanto a la inhibición del CYP 450: El diferente perfil de interacciones farmacológicas es una diferencia clínicamente significativa entre los diferentes antidepresivos de nueva generación

Citalopram	2D6 (débil), 3A4 (débil), 1A2 (débil)
Fluoxetina	2D6 (clínicamente significativa) , 2C9 (moderado), 2C19 (moderado), 3A4 (moderado), 1A2 (débil)
Paroxetina	2D6 (clínicamente significativa) , 2C9 (débil), 2C19 (débil), 3A4 (débil), 1A2 (débil)
Sertralina	2C19 (moderado), 2C9 (débil), 2D6 (débil), 3A4 (débil), 1A2 (débil)
Bupropion	2D6 (moderado)
Venlafaxina	2D6 (débil)
Mirtazapina	2D6 (débil)

Seguridad de los antidepresivos de nueva generación: Un 61% de pacientes experimentarán al menos un efecto adverso durante el curso de los estudios evaluados por diferentes organismos sanitarios. Náusea, dolor de cabeza, diarrea, fatiga, mareo, sudoración, temblor, boca seca y ganancia de peso son efectos adversos comunes. Aunque el espectro de los efectos secundarios es similar entre los ADs de 2ª generación, la frecuencia de efectos adversos específicos varía según diferentes fármacos.

Efecto Adverso	Evidencia	Comentarios
Tolerabilidad general		
Náusea y Vómitos	Alto	Meta-análisis de 15 estudios indica que venlafaxina presenta una incidencia significativamente más alta de en comparación con los ISRSs como grupo
Diarrea	Moderado	Evidencia proveniente de 15 estudios indica que sertralina presenta una incidencia significativamente mayor que bupropión, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina y venlafaxina
Agitación/ansiedad	-	Un meta-análisis de 20 estudios comparativos con fluoxetina evaluó la tolerabilidad de la fluoxetina frente a sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram. Se encontró un aumento del riesgo de agitación con fluoxetina en seis estudios (N=1001) comparado con los otros ISRSs (RR: 1.57; IC95 1.04-2.37; p=0.031, si bien, la incidencia global de agitación fue baja (7.4%). Los autores concluyen que solo un 3% más de pacientes en tratamiento con fluoxetina experimenta ansiedad o agitación en comparación con el resto de los ISRSs, diferencia que no la consideran clínicamente importante
Ganancia de peso	Moderado	Siete ensayos muestran que mirtazapina conduce a una mayor ganancia de peso en comparación con citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina
Efectos anticolinérgicos	-	Solamente paroxetina tiene la propiedad de bloquear los receptores muscarínicos con el mismo grado que el AD tricíclico imipramina, si bien, los efectos suelen ocurrir con dosis más altas que las terapéuticas
Somnolencia	Moderado	Seis ensayos indican que trazodona presenta más grado de somnolencia que bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina
Síndrome de abstinencia	Moderado	Una revisión sistemática indica que paroxetina y venlafaxina presentan los índices más altos y la fluoxetina el más bajo
Tasa de abandono	Alta	Meta-análisis de ensayos de eficacia indica que la tasa global de abandono es similar. Venlafaxina presenta la tasa de abandono más alta debida a efectos adversos y la tasa de abandono más baja por falta de eficacia en comparación a ISRSs como grupo
Efectos adversos graves		
Suicidio	Bajo	No hay evidencia suficiente para extraer conclusiones comparativas
Disfunción sexual	Moderado	Cinco ensayos soportan evidencia de que bupropion es el que menos disfunción sexual provoca en comparación con fluoxetina, paroxetina y sertralina. Entre los ISRSs, paroxetina es la que más disfunción sexual ocasiona
Eventos cardiovasculares	Bajo	La evidencia a este respecto es insuficiente. Una evidencia débil indica que venlafaxina puede tener un riesgo incrementado de este tipo de eventos
Hiponatremia	Bajo	No hay evidencia suficiente para extraer conclusiones comparativas
Crisis convulsivas	Bajo	La evidencia a este respecto es insuficiente. Una evidencia débil indica que bupropion puede tener un riesgo incrementado
Hepatotoxicidad	Bajo	La evidencia a este respecto es insuficiente. Una evidencia débil indica que nefazodona puede tener un riesgo incrementado
Síndrome serotoninérgico	Bajo	Estudios observacionales indican que no hay diferencias entre los distintos ADs de 2ª generación