

Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario

O. Delgado Sánchez, F. Puigventós Latorre, V. Llodrá Ortola, F. Comas Gallardo, M. Cervera Peris, A. Sánchez Pedroche, J. S. Penalva Martorell, A. I. Martínez Domingo, L. Pallarés Ferrerés y J. Serra Devecchi
 Servicio de Farmacia. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

Se presenta un Programa de Equivalentes Terapéuticos (PET) elaborado e implantado en un hospital universitario de tercer nivel. Material y métodos. Los equivalentes terapéuticos se seleccionaron dentro del mismo grupo farmacológico en función de las indicaciones aprobadas y los datos de eficacia y seguridad. **Resultados.** El PET contempla: a) sustitución de fármacos considerados equivalentes terapéuticos; b) suspensión de fármacos que no han mostrado eficacia o sin interés en pacientes hospitalizados; c) continuación de tratamientos que no es aconsejable modificar, y d) utilización indistinta de fármacos homólogos. Desde agosto de 1998 hasta abril de 1999 se aplicó el PET en 505 ocasiones, fue aceptado en 499 (99%) y rechazado en 6 (1%). **Discusión.** La sustitución de equivalentes terapéuticos debe englobarse en el contexto de la selección de medicamentos más adecuados para su utilización en el medio hospitalario. El PET debe ser un documento consensuado y supervisado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

PALABRAS CLAVE: sustitución de medicamentos, equivalentes terapéuticos, medicamentos homólogos, intercambio terapéutico.

Programme for the substitution of therapeutic equivalents in the hospital setting

Background. A Program of Therapeutic Equivalents (TEP) is here reported which was elaborated and is currently in force at a third level university teaching hospital.

Materials and methods. Therapeutic equivalents were selected within the same pharmacologic group on the basis of approved indications and both efficiency and safety data.

Results. TEP considers: a) the substitution of drugs which are considered therapeutic equivalents; b) withdrawal of drugs which have not proved efficiency or are of no interest for inpatients; c) continuation of therapies when changes are not advisable, and d) indistinct use of homologous drugs.

From August 1998 up to April 1999, TEP was applied in 505 occasions; it was accepted in 499 (99%) and rejected in 6 (1%).

Discussions. The substitution of therapeutic equivalents should be viewed in the context of selecting the most appropriate drugs to be used in the hospital setting. TEP should be a consensus document and supervised by the Pharmacy and Therapeutics Commission.

KEY WORDS: Drug substitution, therapeutic equivalents, homologous drugs, therapeutic interchange.

(Rev Clin Esp 2000; 200:261-270)

Introducción

La Organización Mundial de la Salud describe la selección de medicamentos como un proceso continuo, multidisciplinario y participativo, que pretende asegurar el acceso a los fármacos necesarios y favorecer su uso racional^{1,2}. La selección de medicamentos constituye una herramienta básica para lograr la prescripción racional de medicamentos^{3,4}, cuyo objetivo es que cada paciente reciba el medicamento indicado, a la dosis precisa y durante el tiempo necesari-

rio, de acuerdo con el nivel de asistencia prestada y los recursos disponibles.

En los hospitales, la selección de medicamentos es llevada a cabo por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, integradas por facultativos especialistas de los servicios médicos, quirúrgicos y centrales, en el marco de las competencias formalmente establecidas⁵.

Nuestro centro es un hospital universitario de 980 camas, con una Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) que funciona desde 1987. La selección de medicamentos, en función de criterios documentados de efectividad, seguridad, calidad y coste, está plasmada en una Guía Farmacoterapéutica (GFT), difundida por la red intranet del centro y de la que se realizan versiones impresas de forma periódica. La edición de 1998 contiene un total de 703 principios activos y 1.050 presentaciones que permiten cubrir la demanda terapéutica del hospital.

Correspondencia: O. Delgado Sánchez.
 Servicio de Farmacia.
 Hospital Son Dureta.
 C./ Andrea Doria, 55.
 07014 Palma de Mallorca.

Aceptado para su publicación el 26 de noviembre de 1999.

La prescripción y dispensación de medicamentos se realiza mediante el sistema de dosis unitarias (SDU), implantado en 18 servicios clínicos (557 camas), mediante el que se dispensan los medicamentos necesarios por paciente y día a partir de la prescripción médica. El SDU requiere la introducción diaria de las pautas de tratamiento de cada paciente en el sistema informático y permite la edición impresa de una hoja de prescripción. El sistema dispone de información diaria de la prescripción de cada paciente y permite conocer el grado de cumplimiento de la GFT.

El seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes puso de manifiesto la necesidad de definir unos criterios de actuación ante la prescripción de tratamientos con medicamentos no incluidos en la GFT. Esta situación se comunicó a la CFT con el fin de protocolizar las actuaciones a seguir y consensuar una política de sustituciones terapéuticas; esta política ha quedado plasmada en un documento: el Programa de Equivalentes Terapéuticos (PET).

En este trabajo se presenta el PET elaborado y los resultados obtenidos tras su implantación en un hospital universitario de tercer nivel.

Material y métodos

Se ha elaborado y puesto en marcha un PET. Para valorar su utilidad y grado de aceptación por el personal sanitario se realizó un análisis prospectivo de las intervenciones realizadas durante nueve meses, recogiendo las sustituciones y suspensiones realizadas, así como el rechazo o aceptación de las mismas por el médico responsable de la prescripción.

Terminología

- 1) *Equivalente genérico*: fármaco con la misma composición química, pero que difiere en el fabricante y/o marca comercial.
- 2) *Equivalente terapéutico*: fármaco que difiere en su composición o entidad química del original, pero que se considera con actividad farmacológica y terapéutica similar.
- 3) *Homólogos*: equivalentes terapéuticos que se utilizan indistintamente en función de la disponibilidad.
- 4) *Sustitución terapéutica*: cambio de un fármaco por un equivalente terapéutico.
- 5) *Programa de Equivalentes Terapéuticos (PET)*: documento consensuado para la dispensación de fármacos considerados equivalentes terapéuticos según la información científica disponible y basado en un procedimiento previamente establecido.

Elaboración del PET

Los medicamentos no incluidos en la GFT prescritos con más frecuencia se han estudiado para valorar su posible sustitución por un equivalente terapéutico. La selección de los equivalentes terapéuticos se ha realizado teniendo en cuenta, de forma secuencial, los siguientes puntos^{6,7}:

- 1) Pertenecer al mismo grupo o clase farmacológica.
- 2) Indicaciones aprobadas formalmente y usos terapéuticos.
- 3) Eficacia clínica equivalente: se han valorado los estudios comparativos directos entre los fármacos a considerar y los ensayos clínicos frente a placebo o a otro tratamiento de referencia.

4) Seguridad equivalente: valoración de los efectos secundarios y de las interacciones con los mismos criterios expuestos anteriormente.

5) Otros: valoración de los datos farmacocinéticos, efecto de los alimentos en la absorción, variabilidad en la biodisponibilidad oral, frecuencia de administración, presentaciones farmacéuticas, etc. También se ha valorado la experiencia clínica con los fármacos estudiados.

Además se consideran equivalentes terapéuticos todos los medicamentos genéricos, las especialidades farmacéuticas compuestas por varios principios activos incluidos en la GFT por los principios activos comercializados individualmente, y las formas retardadas de principios activos incluidos en la GFT por las especialidades de liberación normal disponibles en el hospital (han de constar en el PET).

Difusión del PET

Una vez elaborado el PET se integró en el sistema informático de prescripción de medicamentos, de forma que se puede acceder al mismo tanto por nombre comercial como por principio activo, y está disponible en la red intranet del hospital. El PET se ha difundido mediante sesiones clínicas y se ha distribuido a las unidades de hospitalización.

Implantación del PET

La estrategia de comunicación con el médico prescriptor de la sustitución o suspensión de un fármaco se ha establecido mediante las hojas informatizadas de prescripción, que permiten la inclusión de un texto libre, en el que se hace constar el cambio realizado, la persona que lo realiza y la fecha (fig. 1); paralelamente se realiza una hoja de información dirigida a enfermería, que se adjunta a la medicación del paciente. Al día siguiente el médico valida o no el cambio realizado, firmando en su caso la aceptación del mismo. Si no se acepta la sustitución o suspensión de medicamentos realizada, el servicio de Farmacia suministra el fármaco inicialmente prescrito tras constatar con el médico la necesidad del mismo; el tiempo en el que se suministra el fármaco es lo más breve posible y, en todo caso, no superior a 8 horas.

Resultados

Programa

La última versión del PET se actualizó en junio de 1999 y recoge recomendaciones para 170 principios activos (tabla 1). Contempla los siguientes casos:

- 1) Fármacos con un equivalente terapéutico disponible en la GFT: se propone la sustitución por su equivalente, adaptando dosis y pauta de administración. El PET contempla la sustitución de los siguientes grupos de fármacos: ansiolíticos⁸, antagonistas del calcio (antianginosos)⁹, antibióticos, antidiabéticos orales¹⁰, antihistamínicos H₁, antihistamínicos H₂, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores alfaadrenérgicos^{11,12}, bloqueadores betaadrenérgicos, bloqueadores de los receptores de angiotensina, corticosteroides¹³, hipolipidémicos^{14,15}, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^{10,16-22} e inhibidores de la bomba de protones.
- 2) Fármacos que no han mostrado su eficacia en ensayos clínicos o que carecen de interés terapéutico en pacientes ingresados: se recomienda suspender el

Hospital de Son Dureta Servicio de Farmacia Palma de Mallorca			Desde: 10-06-1999 00:00 Hasta: 10-06-1999 23:59 Cama.: A402.1 Ref.: UDHOJPREr5				
Hoja de prescripción (completa) ordenada por Uni. Enf. + cama + G. Tera. + Med. + Peri.							
Paciente: N. ingreso: F. ingreso: 31-5-1999		Historia:			Servicio: Un. Enferm.: Unidad Enferm. 4		
Medicamento	Dosis/toma	Periodicidad/ Observaciones	Vía	Días/ Disp.	Días/ Presc.	Sí	No
Ranitidina/Zantac 150 mg comp.	150 mg	Desayuno y cena	Oral	10	10	[]	[]
Lactulosa/Duphalac 15 ml sobre	15 ml	1 hora antes desayuno, comida, cena	Oral	6	6	[]	[]
Diltiazem/Masdil R 120 mg comp.	120 mg	Cada 12 horas	Oral	10	10	[]	[]
Prednisona/Dacortin 30 mg comp.	50 mg	Desayuno	Oral	4	4	[]	[]
Cipro/Estecina 500 mg comp.	500 mg	1 hora antes de desayuno y cena	Oral	8	8	[]	[]
Budesonida/Pulmicort 200 mcg puls.	2 apl	Cada 12 horas	Inhalatoria	8	8	[]	[]
Ipra + Feno/Berodual aerosol	1 pul	Cada 8 horas	Inhalatoria	8	8	[]	[]
Salmeterol/Serevent 25 mcg inh.	2 apl	Cada 12 horas	Inhalatoria	8	8	[]	[]
OBSERVACIONES							
Dieta hiposódica							
Ctes/8 horas							
Movilización							
VMK 24%							
<p><i>Nota de Farmacia:</i> Metilprednisolona (Urbason 40 mg vo) es un medicamento no disponible en el hospital. Según acuerdo de la Comisión de Farmacia se sustituye por prednisona (Dacortin 50 mg). Fca. M. Cervera (7-6-1999).</p>							
AÑADIR MEDICACIÓN							
Firma del médico _____							

Fig. 1. Hoja de prescripción informatizada en la que se hace constar la sustitución de un medicamento.

TABLA 1
Programa de Equivalentes Terapéuticos

Medicamento no en guía	Sustituir por
Acarbosa oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Acebutolol 400 mg/24 h oral	Atenolol 100 mg/24 h oral
Aceclidina oftálmica	Pilocarpina oftálmica. Misma pauta
Aceclofenaco 100 mg/12 h oral	Diclofenaco 50 mg/8-12 h oral
Acetilsalicilato de lisina 1.800 mg oral	Ácido acetilsalicílico 1 g oral
Ácido fólico 350 mg iv	Ácido levofolínico 175 mg iv
Ademetionina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Alfuzosina 2,5 mg/ 24 h oral	Doxazosina 1 mg/24 h oral
Alfuzosina 2,5 mg/8 h oral	Doxazosina 2-4 mg/24 h oral
Alfuzosina 5 mg retard/12 h oral	Doxazosina 2-4 mg/24 h oral
Ampicilina oral 500 mg/6 h	Amoxicilina oral 500 mg/8 h
Antiácidos en asociación oral	No sustituir en infecciones intestinales por <i>Shigella</i> sp.
Antirreumáticos y antiinflamatorios tópicos	Almagato oral
	Existen en el mercado cremas y pomadas antiinflamatorias a base de AINE que se consideran equivalentes terapéuticos
	Mantener mismo tratamiento
Apraclonidina oftálmico	Cetirizina 10 mg/24 h oral
Astemizol 10 mg/24 h oral	Budesonida 200 mcg/6-12 h inhalación
Beclometasona 250 mcg/6-12 h inhalación	Budesonida 400 mcg/6-12 h inhalación
Beclometasona 500 mcg/6-12 h inhalación	Enalapril 10 mg oral
Benazapril 10 mg oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Betahistina oral	Atenolol 50 mg/24 h oral
Bisoprolol 10 mg/24 h oral	Lorazepam 0,5 mg oral
Bromazepam 1,5 mg oral	Lorazepam 1 mg oral
Bromazepam 3 mg oral	Lorazepam 2 mg oral
Bromazepam 6 mg oral	Lorazepam 1-2 mg/12 h oral
Bromazepam 1,5 mg/8 h	Suspender durante ingreso hospitalario
Bromuro de otilonio	Lorazepam 1 mg oral
Brotizolam 0,25 mg oral	Leuprorelina 1 mg/24 h sc
Buserelina 0,5 mg/24 h sc	Suspender durante ingreso hospitalario
Butilescopolamina oral	Calcitonina humana 0,5 mg vía sc o im
Calcitonina de salmón nasal 200 UI/día	Para osteoporosis valorar suspensión mientras el paciente esté ingresado
	Calcitonina humana 50 UI/día (0,5 mg) sc
Calcitonina humana 100 UI/día nasal	Acetilcisteína 200 mg/8 h oral
Carbocisteína 50 mg/8 h oral	Como aporte de calcio: se suministrará calcio glubionato a dosis según requerimientos (dosis normal: 1-3 comp/día)
Carbonato cálcico oral	Como quelante del fósforo: se seguirá suministrando calcio carbonato fórmula magistral
	Timolol 0,5% oftálmico. Misma pauta
Carteolol 1% oftálmico	Mantener mismo tratamiento
Carvedilol oral	Ceftriaxona 1 g/24 h equivale a cefotaxima 1 g/6 h
Cefotaxima y ceftriaxona se consideran fármacos homólogos	Ceftriaxona 2 g/24 h equivale a cefotaxima 2 g/6 h
	Ceftriaxona 2 g/12 h equivale a cefotaxima 2 g/4 h
Ciclobenzaprina 10 mg/8 h oral	Metocarbamol 500 mg/6 h oral
Cilazapril 1 mg oral	Enalapril 5 mg oral
Cimetidina 400 mg/12 h oral; 200 mg/6 h iv	Ranitidina 150 mg/12 h oral; 50 mg/8 h iv
	Famotidina 20 mg/12 h oral; 20 mg/12 h iv
Cinarizina oral	Mantener mismo tratamiento
Cinarizina + mesilato dihidroergocristina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Cinitaprida 1 mg/8 h oral	Cisaprida 10 mg/8 h oral
Ciprofloxacino oftálmico	Mantener mismo tratamiento
Citalopram oral	Mantener mismo tratamiento
Citicolina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Clobazam oral	Mantener mismo tratamiento
Clonidina oftálmica	Mantener mismo tratamiento
Clorazepato dipotásico + gabob + piridoxina «5»	Sustituir en igual dosis de clorazepato dipotásico
Clorazepato dipotásico + gabob + piridoxina «10»	
Clorazepato dipotásico + gabob + piridoxina «25»	
Clorpropamida 500 mg oral	Glibenclamida 5 mg oral
Daltepripina, enoxaparina y nadroparina se consideran fármacos homólogos para la misma indicación terapéutica	Enoxaparina 20 mg equivale a daltepripina 2.500 UI y a nadroparina 2.850 UI en profilaxis bajo riesgo
	Enoxaparina 40 mg equivale a daltepripina 5.000 UI y a nadroparina 3.800 UI en profilaxis alto riesgo
Deflazacort 6 mg oral	Prednisona 5 mg oral
Deflazacort 30 mg oral	Prednisona 25 mg oral
Dihidroergotoxina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Ditazol 400 mg/8-12 h	Ácido acetilsalicílico 200 mg/24 h
Diltiazem 180 mg retard/24 h	Diltiazem 60 mg normal/8 h
Diltiazem 200 mg oral	Mantener mismo tratamiento
Diltiazem 200 mg retard/24 h	Mantener mismo tratamiento

TABLA 1
Programa de Equivalentes Terapéuticos (continuación)

Medicamento no en guía	Sustituir por
Diltiazem 240 mg retard/24 h	Diltiazem 120 mg retard/12 h
Diltiazem 300 mg retard	Mantener mismo tratamiento
Dimeticona oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Dobesilato oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Domperidona 10 mg/8 h oral	Metoclopramida 10 mg/8 h oral
	En pacientes pediátricos y neurología se recomienda seguir con el mismo tratamiento
Donepezilo oral	Mantener mismo tratamiento
Dorzolamida oftálmica	Mantener mismo tratamiento
Ebastina 10 mg/24 h oral	Cetirizina 10 mg/24 h oral
Eledoisina oftálmica	Lágrimas artificiales oftálmica. Misma pauta
Estreptodornasa 2.500 U + estreptoquinasa 10.000 U oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Etosuximida 250 mg oral	Mantener mismo tratamiento
Extractos vegetales oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Felodipina 5 mg oral	Amlodipina 5 mg oral
Fenbufeno 300 mg/12 h oral	Diclofenaco 50 mg/8-12 h oral
Fenofibrato 100 mg oral	Bezafibrato 200 mg oral
Fenofibrato 250 mg retard oral	Bezafibrato 400 mg retard oral
Fenoterol 200 mcg/6-8 h inhalación	Salbutamol 100 mcg/4-6 h inhalación
Filgrastim G-CSF, lenograstim G-CSF y molgramostim GM-CSF se consideran fármacos homólogos	Cambiar siempre a lenograstim, excepto: movilización de <i>stem-cells</i> en trasplante de médula ósea (TMO) (se utilizará filgrastim) y osteosarcoma (se utilizará molgramostim) y en falta de respuesta a lenograstim se valorará molgramostim. Filgrastim 300 mcg equivale a molgramostim 300 mcg equivale a lenograstim 263 mcg
Flavoxato 200 mg oral	Oxibutinina 5 mg oral
Flunarizina oral	Mantener mismo tratamiento
Flunitrazepam 2 mg oral	Flurazepam 30 mg oral
Flurbiprofeno 50 mg/8 h oral	Diclofenaco 50 mg/8 h oral
Flurbiprofeno 200 mg/24 h retard oral	Diclofenaco 50 mg/8 h oral
Fluticasona 100 mcg/día inhalación nasal	Budesonida 200 mcg/día inhalación nasal
Fluvoxamina oral	Mantener mismo tratamiento
Ácido folínico-dl y ácido levofolínico-l se consideran fármacos homólogos, el servicio de Farmacia suministrará uno u otro adaptando la posología	Ácido folínico-dl 350 mg equivale a ácido levofolínico-l 175 mg
Fosinopriilo 20 mg oral	Enalapriilo 20 mg oral
Gemfibrozilo 600 mg oral	Bezafibrato 200 mg oral
Gliclazida 80 mg oral	Glibenclamida 5 mg oral
Glipizida 5 mg oral	Glibenclamida 5 mg oral
Gliquidona oral	Mantener mismo tratamiento
Glisentina 5 mg oral	Glibenclamida 5 mg oral
Goserelina depot 3,6 mg/4 semanas via sc	Leuprorelina acetato
	Próstata: 7,5 mg/4 semanas vía im
	Endometriosis y fibroma uterino: 3,75 mg/4 semanas vía im
Granisetron, ondansetron, tropisetron se consideran fármacos homólogos	Ondansetron 8 mg/8 h oral equivale a granisetron 1 mg/12 h oral y a tropisetron 5 mg/24 h oral
	Ondansetron 16 mg iv equivale a granisetron 3 mg iv y a tropisetron 5 mg iv
Gynko biloba oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Halazepam 40 mg/8 h oral	Diazepam 10 mg/8 h oral
Hexetidina 1 enjuague tópico (15 ml 0,1% sol)	Clorhexidina 1 sobre tópico (10 mg/12 ml)
Hidrosmína oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Irbesartán 150 mg/24 h oral	Losartán 50 mg/24 h oral
Isosorbide dinitrato 5-10 mg/8 h oral	Isosorbide mononitrato 10 mg/12 h oral
Isosorbide dinitrato 20 mg retard	Isosorbide mononitrato 20 mg
Isosorbide dinitrato 40 y 60 mg retard	Isosorbide mononitrato 50 mg retard
Ispagula (<i>Plantago ovata</i>) oral (1 sobre de 3,5 g de 1 a 3 veces al día)	Metilcelulosa 500 mg oral (1,5 g/8 h)
Isradipina 2,5 mg/12 h oral	Amlodipina 5 mg/24 h oral
Isradipina 5 mg retard oral	Amlodipina 10 mg/24 h oral
Ketazolam 30 mg oral	Diazepam 5 mg oral
Ketazolam 15 mg oral	Diazepam 2,5 mg oral
Ketazolam 45 mg oral	Diazepam 7,5 mg oral
Ketoprofeno 50 mg/12 h oral	Diclofenaco 50 mg/8 -12 h oral
Ketoprofeno 200 mg retard/24 h oral	Diclofenaco 50 mg/8 h oral
Lacidipina 2 mg oral	Amlodipina 5 mg oral
Lansoprazol 30 mg/24 h oral	Omeprazol 20 mg/24 h oral
Latanoprost oftálmico	Mantener mismo tratamiento
Levobunolol 0,5% oftálmico	Timolol 0,5% oftálmico. Misma pauta
Levodopa + benserazida oral	Mantener mismo tratamiento
Lisinopriilo 5 mg oral	Enalapriilo 5 mg oral
Lisuride oral	Mantener mismo tratamiento
Loprazolam 1 mg oral	Lorazepam 1 mg oral

TABLA 1
Programa de Equivalentes Terapéuticos (continuación)

Medicamento no en guía	Sustituir por
Loratidina 10 mg/24 h oral	Cetirizina 10 mg/24 h oral
Losartán oral	Mantener mismo tratamiento
Lovastatina 20 mg oral	Simvastatina 10 mg/oral
Magaldrato 800 mg oral (2 sobres)	Almagato 1,5 g oral (1 sobre)
Mebeverina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Melitraceno 10 mg + flupentixol 0,5 mg oral	Mantener mismo tratamiento
Meloxicam 7,5 mg/24 h oral	Piroxicam 20 mg/24 h oral
Metilprednisolona 4 mg oral	Prednisona 5 mg oral
Metilprednisolona 20 mg oral	Prednisona 25 mg oral
Midazolam 7,5 mg oral	Zolpidem 10 mg oral
Mirtazepina oral	Mantener mismo tratamiento
Misoprostol oral	Mantener mismo tratamiento
Molsidomina oral	Mantener mismo tratamiento
Mupirocina tópica	Ácido fusídico tópico
	En Nefrología para aplicar en diálisis peritoneal se suministrará mupirocina
	En el resto de los servicios sólo se suministrará con petición justificada de colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín-resistente
Nadolol 40 mg/24 h oral	Propranolol 40 mg/12 h oral
Naftidrofurilo oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Namebutona 500-1.000 mg/24 h oral	Diclofenaco 50 mg/8-12 h oral
Naproxeno 250 mg/6-8 h oral	Ibuprofeno 400-600 mg/4-6 h oral
Nefazodona oral	Mantener mismo tratamiento
Nicardipina oral	Mantener mismo tratamiento
Nicergolina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Nifedipina 20 mg bifásico oral	Nifedipina 20 mg retard oral
Nifedipina oros 30 mg/24 h oral	Nifedipina 20 mg retard/24 h oral
Nifedipina oros 60 mg/24 h oral	Nifedipina 20 mg retard/8 h oral
Nisoldipina 10 mg oral	Amlodipina 5 mg oral
Nitrendipina 10 mg oral	Amlodipina 5 mg oral
Ofloxacino 200 mg oral	Ciprofloxacino 250 mg oral
Pantoprazol 40 mg/24 h oral, 40 mg/24 h iv	Omeprazol 20 mg/24 h oral, 40 mg/24 h iv
Paracetamol + tiocolchicósido 1 comp/6 h	Paracetamol 500 mg/6 h + metocarbamol 500 mg/6 h
Paroxetina oral	Mantener mismo tratamiento
Perindopril 4 mg oral	Enalapril 10 mg oral
Pimozida oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Pirenoxina oftálmico	Mantener mismo tratamiento
Pravastatina 10 mg oral	Simvastatina 5 mg oral
Primidona 250 mg oral	Mantener mismo tratamiento
Propranolol retard 160 mg/24 h oral	Propranolol 40 mg/6 h oral
Quinapril 5 mg oral	Enalapril 5 mg oral
Ramipril 1,25 mg oral	Enalapril 5 mg oral
Ramipril 10 mg oral	Enalapril 20 mg oral
Ranitidina y famotidina se consideran fármacos homólogos	Ranitidina 150 mg/12 h oral equivale a famotidina 20 mg/12 h oral
	Ranitidina 50 mg/8 h inyectable equivale a famotidina 20 mg/12 h iny
Ropinizol oral	Mantener mismo tratamiento
Roxatidina 75 mg/12 h oral	Ranitidina 150 mg/12 h oral
Sertralina oral	Mantener mismo tratamiento
Silibilina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Sulindaco 200 mg/12 h oral	Diclofenaco 50 mg/8 -12 h oral
	En insuficiencia renal mantener tratamiento
Sumatriptán 50 mg oral	Sumatriptán 6 mg vía sc
Tacrina oral	Mantener mismo tratamiento
Tenoxicam 20 mg/24 h oral	Piroxicam 20 mg/24 h oral
Teofilina 175 mg oral	Teofilina 200 mg retard oral
Teofilina 250 mg oral	Teofilina 300 mg retard oral
Terazosina 1 mg oral	Doxazosina 1 mg oral
Terazosina 2 mg oral	Doxazosina 2 mg oral
Terazosina 5 mg oral	Doxazosina 4 mg oral
Terfenadina 120 mg/24 h oral	Cetirizina 10 mg/24 h oral
Terfenadina 60 mg/12 h oral	Cetirizina 10 mg/24 h oral
Tetrabamato oral	Mantener mismo tratamiento
Tetrazepam 50 mg oral	Diazepam 10 mg oral
Timonacil oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Tizanidina oral	Mantener mismo tratamiento
Tolbutamida 1.000 mg oral	Glibenclamida 5 mg oral
Tolmetin 400 mg/8 h oral	Diclofenaco 50 mg/8 h oral
Tramadol 50 mg oral	Paracetamol 600 mg oral + codeína 28 mg oral
Trandolapril 2 mg oral	Enalapril 10 mg oral
Trandolapril 0,5 mg oral	Enalapril 2,5 mg oral
Triamtereno 25 mg+ furosemida 77,6 mg oral	Furosemida 80 mg oral

TABLA 1
Programa de Equivalentes Terapéuticos (continuación)

Medicamento no en guía	Sustituir por
Triazolam 0,125 mg oral	Zolpidem 10 mg oral
Trifluridina oftálmico	Mantener mismo tratamiento
Trimetropin + polimixina B oftálmico	Neomicina + gramicidina + polimixina B oftálmico
Triptorelina 3,75 mg/4 semanas vía im	Leuprorelina acetato
	Próstata: 7,5 mg/4 semanas vía im
	Endometriosis y fibromas uterinos: 3,75 mg/4 semanas
Trospio 20 mg oral	Oxibutinina 5 mg oral
Valsartán 80 mg/24 h oral	Losartán 50 mg/24 h oral
Verapamilo 180 mg retard oral	Mantener mismo tratamiento
Verapamilo 240 mg retard HTA/24 h oral	Verapamilo 120 mg retard/12 h oral
Vincamina oral	Suspender durante ingreso hospitalario
Xipamida 20 mg oral	Hidroclorotiazida 25 mg oral
Zopiclona 50 mg oral	Zolpidem 10 mg oral

iv: por vía intravenosa; sc: por vía subcutánea; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; im: por vía intramuscular; HTA: hipertensión arterial.

tratamiento durante la estancia hospitalaria. En este apartado se han incluido los vasodilatadores cerebrales y periféricos²³⁻²⁶, los antiarítmicos y vasoprotectores²³⁻²⁶, los fármacos denominados hepatoprotectores y los extractos vegetales para adenoma prostático.

3) Fármacos que no es aconsejable modificar: se recomienda continuar con el mismo medicamento (tratamientos antiarítmicos, anticonvulsivantes^{27,28}, anti-parkinsonianos, antidepresivos²⁹ o fármacos para indicaciones muy concretas). Por defecto, se continuará con todo tratamiento cuya sustitución no conste en el PET.

4) Fármacos homólogos: paralelamente a la elaboración del PET, la GFT del hospital ha incluido el concepto de homólogos terapéuticos en determinados grupos farmacológicos con el fin de establecer estrategias de gestión mediante la competencia de varios principios activos entre sí, de esta forma el hospital dispone indistintamente de cualquier fármaco considerado equivalente de un grupo terapéutico en función, básicamente, del coste. Se consideran homólogos terapéuticos a estos efectos: antiulcerosos antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (famotidina y ranitidina)^{30,31}, heparinas de bajo peso molecular autorizadas para la misma indicación (dalteparina, enoxaparina y nadroparina)³²⁻³⁷, factores estimulantes de colonias (filgrastim, lenograstim y molgramostim)³⁸ y antieméticos antagonistas de la serotonina (ondansetron, granisetron y tropisetron)³⁹.

Aplicación y seguimiento

Desde agosto de 1998 hasta abril de 1999 se realizaron 505 intervenciones, de las que 434 (86%) fueron sustituciones de medicamentos y 71 (14%) suspensiones. No se han incluido las sustituciones de fármacos considerados homólogos en la GFT del hospital. Los servicios clínicos sobre los que se ha intervenido aparecen en la **tabla 2** y los grupos farmacológicos se presentan en la **tabla 3**.

De las intervenciones realizadas, fueron aceptadas 499 (99%) y en 6 (1%) casos no se aceptaron; los medicamentos cuyo cambio no se aceptó fueron:

tres sustituciones de torasemida por furosemida (cambio inicialmente contemplado en el PET), dos sustituciones de tramadol por paracetamol + codeína y una de mesna por acetilcisteína.

Durante el período de estudio en ningún caso se han atribuido efectos secundarios o empeoramiento clínico del paciente a la aplicación del PET, y sólo en un caso un médico se mostró en desacuerdo con establecer programas de este tipo en el hospital.

Discusión

La sustitución de medicamentos considerados equivalentes desde el punto de vista terapéutico es una realidad en la asistencia farmacéutica hospitalaria que requiere que se realice de forma consensuada y en función de la evidencia disponible.

La experiencia en Estados Unidos con este tipo de programas es amplia. La *American Society of Hospital Pharmacy* estima que aproximadamente el 65% de los hospitales norteamericanos disponen de protocolos de sustitución de medicamentos, lo que concuerda con algunos estudios aislados que dan cifras similares^{6,40}; los grupos farmacológicos que con más frecuencia se incluyen en los protocolos de este

TABLA 2
Intervenciones distribuidas por servicios clínicos

Servicio	Sustitución	Suspensión	Total	%
Medicina Interna	57	5	62	12
Traumatología	38	16	54	11
Neurología	47	2	49	10
Cardiología	31	13	44	9
Urología	36	6	42	8
Neumología	34	4	38	8
Cirugía General	32	4	36	7
Nefrología	31	0	31	6
Angiología y Cirugía Vascular	21	7	28	6
Oncología	26	1	27	5
Digestivo	18	5	23	5
Otros (7 servicios)	63	8	72	14
Total	434	71	505	100

TABLA 3
Intervenciones realizadas
por grupos terapéuticos

Grupos terapéuticos	Sustitución	Suspensión	Total	%
Ansiolíticos e hipnóticos	64		64	13
Antidiabéticos	14	30	44	9
Medicamentos urológicos	32	11	43	9
Analgésicos	40		40	8
Corticosteroides	34		34	7
Antianginosos	28		28	6
Diuréticos	27		27	5
Antiinflamatorios y antirreumáticos	27		27	5
Antihipertensivos	27		27	5
Hipolipemiantes	24		24	5
Vitaminas	20		20	4
Expectorantes	19		19	4
Estimulantes hematopoyesis	16		16	3
Antieméticos	5	8	13	3
Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios	12		12	2
Vasodilatadores cerebrales y periféricos		12	12	2
Otros grupos	45	10	55	11
Total	434	71	505	100

tipo son: antiácidos, suplementos de potasio, vitaminas, cefalosporinas, antihistamínicos H₂, laxantes, antibióticos no cefalosporinas, esteroides tópicos, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos y antifúngicos vaginales⁴⁰⁻⁴³.

Esta amplia utilización de las sustituciones de medicamentos llevó a que determinadas instituciones manifestaran su postura respecto a este tema. El *American College of Physicians* se pronunció en 1990 considerándolo apropiado en hospitales con una CFT que funcione correctamente y siempre y cuando el médico sea informado de forma adecuada⁶. La *Academy of Managed Care Pharmacy* (AMCP) contempla los PET en el concepto de calidad global y asistencia coste-efectiva de los pacientes, y el *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) lo justifica en función del gran número de fármacos que se comercializan de la misma «clase», y lo apoya siempre que exista una colaboración del cuerpo médico y farmacéutico en el desarrollo de políticas de medicamentos destinadas a proporcionar al paciente el mejor cuidado posible al menor coste⁴⁴.

Los datos publicados en nuestro país, aunque son mucho más escasos, ponen de manifiesto que el intercambio terapéutico es una realidad también en nuestro medio^{45,46}.

La sustitución terapéutica conlleva consideraciones técnicas, organizativas, económicas y legales⁴⁷. En cuanto a los aspectos técnicos hay que considerar los equivalentes disponibles y valorar no sólo el fármaco más adecuado, sino las circunstancias concretas en la que se va a utilizar. Hay que tener en cuenta las condiciones del paciente ingresado: estancia limitada, es-

tricto control médico, control de constantes vitales y monitorización farmacocinética, lo que permite garantizar el control clínico y la seguridad de los pacientes a los que se aplica el PET, a diferencia del medio ambulatorio, en el que algunos autores no consideran adecuada la implantación de programas de este tipo⁴⁸.

Las indicaciones aprobadas constituyen una buena medida de la documentación y aceptabilidad del fármaco, pero no deben ser un criterio excluyente debido a que pueden variar de un país a otro y de una especialidad a otra, obedeciendo en algunos casos a estrategias de puesta en el mercado del producto.

En muchos casos, la ausencia de ensayos clínicos comparativos directos entre los fármacos estudiados dificulta su evaluación. De hecho, estos estudios no son habituales, ya que para el registro de un principio activo se exige demostrar eficacia en términos absolutos y no una eficacia superior a otros tratamientos disponibles. Por esta razón, los ensayos clínicos se realizan generalmente, y siempre que éticamente sea aceptable, frente a placebo. Los ensayos comparativos de dos o más fármacos resultan más caros, ya que requieren mayor número de pacientes para mostrar diferencias y, en general, no interesan desde el punto de vista comercial.

Si no existen estudios comparativos directos se pasan a considerar los ensayos clínicos disponibles de cada fármaco en los que se consideran variables duras de eficacia (morbilidad, mortalidad o supervivencia), teniendo en cuenta que sólo se puede valorar la eficacia superior de un fármaco respecto a otro por comparación directa en el mismo ensayo clínico. En tercer lugar se valoran los ensayos con variables vicariantes de eficacia, es decir, parámetros relativamente fáciles de medir, pero que no evalúan directamente la eficacia terapéutica⁴⁹.

Los aspectos económicos que mueven estas intervenciones en otros ámbitos no se han valorado en nuestro caso ya que no constituyen el objetivo del PET; han sido razones clínicas y organizativas las que han motivado su elaboración, permitiendo una gestión más adecuada de los medicamentos y la disponibilidad inmediata de los fármacos requeridos.

Para garantizar los aspectos legales es necesario que el médico firme la aceptación del cambio al día siguiente, ya que la normativa existente a nivel nacional y europeo sólo contempla la sustitución genérica de medicamentos.

La adopción de medidas de selección de medicamentos, así como políticas de equivalentes terapéuticos debe englobarse en el contexto de la selección de medicamentos más adecuados para su utilización en el medio hospitalario. En nuestro hospital, el PET se ha difundido y puesto a disposición de los médicos del hospital como una ayuda a la prescripción, facilitando la elección de los fármacos incluidos en la GFT.

Todo PET debe reunir los siguientes requisitos de calidad:

1) Documento consensado por los equipos clínicos que lo van a aplicar: cada grupo terapéutico debe ser

revisado, discutido y aceptado por los clínicos especialistas en este tema.

- 2) Documento supervisado y aprobado por la CFT.
- 3) La aplicación del PET se debe realizar a partir de unos Procedimientos Normalizados de Trabajo previamente establecidos y disponibles por escrito.
- 4) Se debe hacer una difusión adecuada del PET para que sea conocido y esté a disposición de los facultativos que lo requieran.
- 5) El médico prescriptor debe ser responsable de su aplicación y, en cualquier caso, debe ser informado de una sustitución en un tiempo razonable que debe constar en los procedimientos establecidos.
- 6) El fármaco ha de poder tener acceso a la historia clínica y a la información analítica del paciente.
- 7) Seguimiento y registro de reacciones adversas que pudieran ser atribuidas a la aplicación del PET.
- 8) Evaluación continuada del grado de aceptación del PET.
- 9) Actualización periódica en relación con nuevos datos publicados.
- 10) El PET debe contemplar la posibilidad de realizar excepciones al mismo, que deben quedar registradas para su estudio.

En cuanto al registro de reacciones adversas, la *Food and Drug Administration* (FDA) puso en marcha en 1997 un teléfono a disposición de los profesionales sanitarios y pacientes exclusivamente destinado al registro de reacciones adversas debidas al intercambio terapéutico de fármacos⁵⁰.

A partir de la experiencia y del grado de aceptación del PET en nuestro hospital consideramos necesario continuar y ampliar su implantación ya que aumenta la calidad asistencial al unificar actuaciones basadas en el consenso y en la evidencia científica disponible.

Agradecimientos

A los miembros de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, que han colaborado en la evaluación de medicamentos y redacción del PET: Emilio Artega Hernández (Microbiología), Ferrán Barbé Ila (Neumología), Manuel Bernal Sprekelsen (Otorrinolaringología), Joan Josep Fuster Abbad (†) (Oftalmología), Carlos Gutiérrez Sanz-Gadea (Urología), Miguel Lázaro Ferreruela (Psiquiatría), Jaume Orfila Timoner (Medicina Interna), Manuel Tomás Barberán (Otorrinolaringología) y al personal del servicio de Farmacia que ha contribuido a su puesta en marcha.

A María Díaz y Luis García Guereta por sus correcciones al texto.
A Pascual Lozano Vilardell (Angiología y Cirugía Vasculat) por la revisión crítica del texto y las sugerencias realizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la farmacia hospitalaria. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Madrid: Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1987.
2. Organización Panamericana de Salud. Elaboración y utilización de formularios de medicamentos. Publicación científica 474. Washington. 1984.
3. Arnau JM, Laporte JR. Promoción del uso racional de los medicamentos y preparación de guías farmacológicas. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de la epidemiología del medicamento (2.ª ed). Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, SA, 1993.
4. Bosch M, Arnau JM, Laporte JR. Utilidad de protocolos, formularios y guías terapéuticas para promover la prescripción racional de medicamentos. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 1996; 20 (2):41-47.
5. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE número 306 de 22 de diciembre de 1990.
6. American College of Physicians. Therapeutic Substitution and Formulary Systems. Ann Int Med 1990; 113 (2): 160-163.
7. Wall DS, Aberl SR. Therapeutic-interchange algorithm for multiple drug classes. Am J Health-Syst Pharm 1996; 53:1.295-1.296.

8. Gámez Lechuga M, Irala Indart C. Selección de benzodiazepinas. Bases para su utilización en el hospital. Farm Hosp 1997; 21 (2):117-122.
9. Verspeelt J, De Locht P, Amery WK. Postmarketing study of the use of flunarizine in vestibular vertigo and in migraine. Eur J Clin Pharmacol 1996; 51:15-22.
10. Micromedex Inc. 1974-1999. Health Care Series, Vol.100 expires 6/99.
11. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. N Engl J Med 1995; 332 (2):99-109.
12. Eri LM, Tveter KJ. α -blockade in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 1995; 154:923-934.
13. Guía Farmacoterapéutica. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Son Dureta. Baleares: Insalud, 1998.
14. Janknegt R, Stalenhoef AFH, Simoons ML, Van der Sloot JAP, De Leeuw PW, Van Schaik BAM. HMG-coenzyme a reductase inhibitors: drug selection by means of the Soja method. EHP 1999; 5 (1):29-43.
15. Tuneu Valls L, Sanz Mazó M, Alba Aranda G, García Pelaez M, Bonal de Falgás J. Análisis de decisión clínica para la elección de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para la guía farmacoterapéutica del hospital. Atención Farmacéutica 1999; 1 (1):24-26.
16. Who needs nine ACE inhibitors? Drug and Therapeutics Bulletin 1995; 33 (1):1-3.
17. Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA). Atención Primaria Baleares. Insalud. Boletín de Información Terapéutica 1994; 1 (5):17-20.
18. Fernández Oropesa CM, Gallego Fernández C. Utilidad terapéutica de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Farm Hosp 1995; 19 (1):3-9.
19. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Wurdeman RL, Wadibia EC. Outcomes and cost savings of an ACE inhibitor therapeutic interchange. Journal of Managed Care Pharmacy 1997; 3(2):219-223.
20. Mason B. Therapeutic interchange of lisinopril to quinapril: clinical experience. Hospital Pharmacy 1996; 31 (5):542-544.
21. Verme-Giboney C. Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm 1997; 54 (1):2.689-2.703.
22. Carter BL. Dosing of antihypertensive medications in patients with renal insufficiency. J Clin Pharmacol 1995; 35:81-86.
23. Flórez J, Dierssen M. Agentes nootrópicos y los llamados vasodilatadores cerebrales. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1994; 18 (8):169-176.
24. Pérez A, Molina E. Vasodilatadores periféricos y cerebroactivos en el deterioro cognitivo senil y demencias. Notas farmacoterapéuticas, 1995; 2 (4):1-3.
25. Vasodilatadores periféricos y/o activadores cerebrales. Ficha de transparencia 4. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1986.
26. De Miguel Gallo V, Vargas Castrillón E. Venotónicos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica: una revisión sistemática. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1997; 21 (2):33-40.
27. Remy C. Clobazam in the treatment of epilepsy: a review of the literature. Epilepsia 1994; 35 (suppl 5):S88-S91.
28. Schmidt D. Clobazam for Treatment of intractable epilepsy: a critical assessment. Epilepsia 1994; 35 (suppl 5):S92-S95.
29. Stock AJ, Kofoed L. Therapeutic interchange of fluoxetine and sertraline: experience in the clinical setting. Am J Hosp Pharm 1994; 51 (15):2.279-2.281.
30. Chase SL, Peterson AM, Wordell CJ. Therapeutic-interchange program for oral histamine H2-receptor antagonists. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55:1.382-1.386.
31. Markowsky SL. Automatic therapeutic substitution: cost saving with intravenous push famotidine. Annals Pharmacotherapy 1995; 29:316 (letter).
32. Cohen M, Demers C, Gurkinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease (ESSENCE). N Engl J Med 1997; 337:447-452.
33. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336:847-860.
34. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308:81-106.
35. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997; 31 (349):1.569-1.581.
36. Antman EM, TIMI 11B: Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angin non Q wave myocardial infarction. Am Heart J 1998; 135 (suppl 3):353-360.
37. Bousser MG. Aspirin or heparin immediately after a stroke? Lancet 1997; 31 (349):1.564-1.565.
38. Hoglund M. Glycosylated and non glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh-CSF): What is the difference? Med Oncol 1998; 15 (4):229-233.
39. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs 1998; 55(2):173-189.
40. O'Connell MB, Seay RE. Therapeutic Interchange in Minnesota Hospital Pharmacies. Hosp Pharm 31 (6):682-688.
41. Oh T, Franko TG. Comprehensive therapeutic interchange program in a community hospital. AJHP 1991; 48:1.471-1.477.

42. Frighetto L, Nckoloff D, Jewesson P. Antibiotic therapeutic interchange program: six years of experience. *Hosp Formul* 1995; 30:93-105.
43. Gutensohn A, Bun D, Frighetto L, Jewesson P. Outcome of a ceftriaxone/cefotaxime interchange programme in a major teaching hospital. *Chemotherapy* 1991; 37(suppl 3):15-21.
44. American College of Clinical Pharmacy. Guidelines for therapeutic interchange. *Pharmacotherapy* 1993; 13 (3): 252-256.
45. Prescripción de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Boletín Informativo del Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 1996; año XXII (1):1-2.
46. Barajas MT, Manso P, Obaldía MC, González L, Coloma R, Hurtado MF. Seguimiento de las prescripciones de medicamentos no incluidos en Guía: repercusión de la intervención farmacéutica. Comunicación al XLI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sevilla. 1996.
47. Shulman SR, Gouveia W. Therapeutic substitution: an option for cost-effective prescribing? *Pharmaco Economics* 1993; 3 (4):257-259.
48. Carroll NV. Formularies and therapeutic interchange: the health care setting makes a difference. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56 (1):467-472.
49. Laporte JR. Efectos adversos de los medicamentos: la parte oculta del tímpano. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:101-102.
50. FDA seeks help in evaluating consequences of therapeutic interchange. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:1.149.