TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

TEGASEROD (ZELNORM®) LABORATORIO: NOVARTIS

País de registro: EE.UU.

Fecha: Julio de 2002.

Presentación: 2 mg y 6 mg comprimidos.

El tegaserod es el cabeza de serie de un nuevo grupo farmacológico que atendiendo a su estructura química se denominan indoles de aminoguanidina. Este fármaco actúa selectivamente sobre un subtipo de receptores de la serotonina, los 5-HT₄, modulando su actividad. Estos receptores cumplen una función fundamental en la fisiología de la motilidad gastrointestinal (GI), las secreciones del tubo digestivo y la percepción nociceptiva a nivel intestinal. El tegaserod es un agonista parcial de estos receptores y actúa sobre las neuronas sensitivas y motoras del tubo digestivo; normalizando la función GI, estimulando el reflejo peristáltico y la secreción intestinal e inhibiendo la sensibilidad visceral. La FDA ha aprobado su comercialización para el tratamiento a corto plazo de las mujeres que sufren del síndrome de intestino irritable (SII) asociado a constipación (1).

El SII es una enfermedad crónica caracterizada por el trastorno de la función GI, tanto motora como sensitiva, y en la que parece estar implica-

da la serotonina. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, constipación o diarrea, disfagia y reflujo gastroesofágico. También pueden manifestarse síntomas psicológicos como ansiedad, fobias, somatizaciones o paranoia. El SII es un problema de salud frecuente que afecta hasta a un 20% de la población y se observa con mayor frecuencia en mujeres que hombres (2). Al desconocerse la causa subyacente, los tratamientos se han centrado tradicionalmente en el alivio sintomático, por lo que el paciente necesita una politerapia con diversos agentes en la que suele administrarse un espasmódico si el paciente presenta dolor abdominal y distensión, un agente antidiarreico o un laxante. Aunque la cisaprida se ha utilizado en el SII, diversos estudios clínicos han demostrado su escasa eficacia (3).

Por vía oral, su biodisponibilidad es del 10%, aunque puede verse reducida a la mitad, si se administra con las comidas (fundamentalmente por las grasas). Se une en un 98% a proteínas plasmáticas, básicamente a la alfa-1-glicoproteína ácida y su volumen de distribución es aproximadamente de 370 L. Presenta dos vías de metabolización; una vía presistémica en el aparato digestivo donde sufre una hidrólisis ácida, para posteriormente ser oxidado y conjugado dando lugar a un metabolito inactivo. La segunda vía es la glucuronización

directa en hígado. Aproximadamente casi dos tercios de la dosis se elimina en heces. Aunque en pacientes con insuficiencia hepática (IH) leve no es necesario ajustar la dosis, sí es conveniente monitorizarlos. La dosis recomendada es de 6 mg/12 h, antes de las comidas, durante 4-6 semanas que pueden prolongarse otras 4-6 semanas más si el paciente responde a la terapia (1). Sin embargo, algunos autores defienden que la dosis de 2 mg/12 h es una dosis igual de efectiva (4).

Está contraindicada su utilización en pacientes con insuficiencia renal (IR) severa, IH moderada-severa, historial de obstrucción o hemorragia GI, alteración del esfínter de Oddi, adhesión abdominal y enfermedad sintomática de la vesícula biliar. Nunca debe comenzarse la terapia en presencia de diarrea y además debe suspenderse si aparece o empeora el dolor abdominal. Entre los efectos secundarios los más frecuentes son los GI: diarrea dosis-dependiente (que no implica suspender el tratamiento), dolor abdominal; también se presentan con cierta frecuencia cefaleas y dolor de espalda. En uno de los ensayos clínicos (EC) realizados, el tegaserod se asoció a una mayor incidencia de cirugía abdominal (colecistectomía), aunque no se ha establecido la causalidad con el fármaco (1). A diferencia de fármacos como la cisaprida, hasta el momento el tegaserod no ha presentado ninguna prolonga-

ción del intervalo QT del electrocardiograma y por tanto está exento de cardiotoxicidad, probablemente debido a su selectividad por el receptor 5-HT₄ (5).

La FDA ha considerado para su autorización tres EC multicéntricos (no publicados), dos de ellos a dosis fijas y otro con ajustes de dosis incrementales. Más de 2.470 mujeres fueron incluidas, para lo cual debían presentar un SII con más de 3 meses de evolución, con dolor abdominal, constipación y edema. Recibieron 6 mg/12 h durante 12 semanas con un periodo previo de lavado de 4 semanas. Al finalizar cada semana se le preguntaba al paciente sobre su situación clínica con respecto a la semana anterior y las repuestas se clasificaron en 5 categorías: completamente aliviado, considerablemente aliviado, ligeramente aliviado, sin cambios o empeoramiento. Se consideró que un paciente respondía al tratamiento si presentaba un alivio completo o parcial dos veces en un mes o un alivio ligero durante 4 semanas (1) (Tabla I).

Tabla I

Estudio	Mes 1		Mes 3	
	% de respuestas	Placebo	% de respuestas	Placebo
1	31%	17%	39%	11%
2	35%	22%	44%	5%
3	34%	20%	43%	5%

En otro EC que incluyó 881 pacientes divididos en tres grupos de tratamiento: 2 mg c/12 h; 6 mg c/12 h y placebo, los porcentajes de mejora de la variable principal (percepción subjetiva de molestias) en los dos grupos experimentales era semejante a los 3 meses: 46,5 y 46,3 vs 34,5% en el grupo placebo (4). Los estudios muestran que el tegaserod mejora los síntomas del SII asociado a constipación, sin embargo en SII asociado a diarrea se muestra seguro pero con peor tolerancia.

Aunque está descrito que los receptores 5-HT₄ están presentes en cerebro, los ensayos en animales han

revelado que el tegaserod no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que reduce al mínimo la posibilidad de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC). Dado que los receptores 5-HT₄ se encuentran a lo largo de todo el tubo digestivo, es posible que el tegaserod también pueda beneficiar a los pacientes que padecen otros trastornos de la motilidad GI. Actualmente se están llevando a cabo estudios en dispepsia funcional y enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]: Julio de 2002 – [citado 3 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/212001bl.pdf>>
2. Thompson WG, Creed F, Drossman DA, et al. Functional bowel disease and functional abdominal pain. *Gastroenterology Int* 1992; 5: 75-91.
3. Schütze K, Brandstätter G, Dragosics B, et al. Double-blind study of the effect of cispripide on constipation and abdominal discomfort as components of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (2): 387-94.
4. Tegaserod Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 114: Junio de 2002 [citado 3 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
5. Morganroth J, Ruegg PC, Dunger-Baldauf C, et al. Tegaserod, a 5-hydroxytryptamine type 4 receptor partial agonist, is devoid of electrocardiographic effects. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (9): 2321-7.

VORICONAZOL (VFEND®)

LABORATORIO: PFIZER

País de registro: EE.UU. y U.E.

Fecha: mayo de 2002 y diciembre de 2001.

Presentación: 50 mg y 200 mg comprimidos. 200 mg vial.

El voriconazol es un derivado triazólico de amplio espectro antifúngico con actividad fundamentalmente fungistática frente a la mayoría de los hongos. Presenta un mecanismo de acción basado en la inhibición de la enzima 14- α -esteroidesmetilasa fún-

gica, la cual posee un papel esencial en la síntesis del ergosterol. Este fármaco ha demostrado efectividad clínica frente a *Aspergillus spp.* fundamentalmente frente al *A. fumigatus*, (a nivel pulmonar y sistémico), frente a *Candida spp.* y algo más limitada frente a *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium spp.* Su espectro *in vitro* se considera mayor que el que ofrece fluconazol, similar al de anfotericina B convencional y algo menor que la anfotericina B liposomal (1).

La EMEA y la FDA autorizaron la comercialización de voriconazol para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y las infecciones fúngicas graves por *Scedosporium spp.* o *Fusarium spp.* En Europa también está autorizado para infecciones invasivas graves por *Chlamydia spp.* resistentes a fluconazol. Su uso está recomendado fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos en los que la infección fúngica pueda comprometer la supervivencia.

Su administración debe espaciarse con respecto a las comidas por lo menos en una hora, ya que las grasas pueden disminuir hasta en un 25% su área bajo la curva (AUC). Debido a su alta biodisponibilidad por vía oral (96%) es posible la terapia secuencial a partir de la administración intravenosa (IV). Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de carga el primer día para alcanzar concentraciones terapéuticas y luego administrar una dosis de mantenimiento de 200 mg/12 h por vía oral (PO) o 4 mg/kg/12 horas por vía IV. Se administra en infusión lenta a una velocidad máxima de 3 mg/kg/h durante 1-2 horas, nunca en bolo IV. Si el paciente pesa menos de 40 kg la dosis recomendada PO se reduce a 100 mg/12 h. No está recomendada la utilización en niños menores de 2 años. Aunque el tratamiento puede comenzarse de forma empírica, una vez conocidos los resultados de los cultivos, debe modificarse el tratamiento antiinfeccioso en función de los mismos.

El volumen de distribución es bastante elevado (>300 L). Su perfil farmacocinético no lineal se debe a la fácil saturación de su metabolización,

sólo un 2% es eliminado sin metabolizar. La metabolización presenta una gran variabilidad interindividual; los metabolizadores lentos pueden sufrir una exposición hasta cuatro veces superior que los metabolizadores rápidos, ya que participan varias isoenzimas del citocromo P450 que presentan polimorfismo genético. Su excreción es fundamentalmente renal (85%) y como consecuencia de su farmacocinética no lineal, la semivida de eliminación es dosis dependiente y por tanto carece de valor predictivo en la acumulación y eliminación. En lo referente a la IR, ésta no afecta a la acumulación del voriconazol, pero sí a la del vehículo de la presentación IV: sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica, por lo que en aquellos pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min no se recomienda la utilización de la presentación IV. Aunque no es necesario modificar la dosis en IH, debe monitorizarse de forma estrecha en pacientes con IH severa y además se recomienda reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en los pacientes con cirrosis moderada-severa.

El efecto adverso más frecuente son las alteraciones visuales (30%) que generalmente no conllevan abandono de la terapia, también aparecen con cierta frecuencia reacciones dermatológicas, tales como erupción cutánea (6%) y de forma muy infrecuente necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson. También se recomienda evitar la exposición solar por las reacciones de fotosensibilidad. Dentro de los efectos adversos cardiovasculares el edema periférico es el más frecuente, habiéndose descrito también hipertensión y taquicardia. Existen descritos episodios de fallo renal en pacientes con patología subyacente y que recibían otros fármacos nefrotóxicos, así como casos de hepatotoxicidad grave, incluyendo fallo hepático fulminante fatal. En la administración pueden aparecer reacciones de tipo anafiláctico: fiebre, sudoración, taquicardia, disnea, etc. En los estudios toxicológicos ha mostrado ser teratogénico en ratas, por lo que no se recomienda su

uso en mujeres embarazadas salvo en el caso de que el beneficio supere al riesgo.

El perfil de interacciones de este fármaco es bastante desfavorable debido a su intenso metabolismo hepático por enzimas implicadas en el metabolismo de otros fármacos, lo que permite que inductores e inhibidores alteren sus concentraciones plasmáticas. Está contraindicado su utilización con fármacos metabolizados por el citocromo P4503A4 y que alarguen el intervalo QT del electrocardiograma: terfenadina, cisaprida, quinidina, etc. También está contraindicado con fármacos inductores como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina (en Europa se recomienda incrementar la dosis de mantenimiento de voriconazol) o rifampicina, este último disminuye el AUC del voriconazol un 95%. La fenitoína disminuye el AUC del voriconazol entre un 50-70% por lo que la dosis debe incrementarse a 5 mg/kg/12 h IV o 400 mg/12 h PO; además es conveniente monitorizar la fenitoína estrechamente, pues la administración prolongada de voriconazol aumenta el AUC de la primera un 70%. La administración concomitante con alcaloides ergotámicos o sirolimus, también está contraindicada. En el caso del tacrolimus, el voriconazol aumenta el AUC de tacrolimus un 220%. Al iniciar el tratamiento con voriconazol se recomienda disminuir la dosis de los inmunosupresores; y cuando se suspenda el voriconazol debe monitorizarse las concentraciones de estos fármacos. Omeprazol, anticoagulantes orales y, probablemente estatinas, también se ven afectados en sus concentraciones plasmáticas por la administración de voriconazol, recomendándose reducir la dosis de omeprazol a la mitad, una estrecha monitorización del tiempo de protrombina y ajustar las dosis de estatinas para evitar el riesgo de rhabdomiolisis. Las mismas precauciones deben guardarse con benzodiazepinas, antagonistas de los canales de calcio, sulfonilureas y alcaloides de la vinca (2,3).

El voriconazol ha sido estudiado como terapia de elección y como tera-

pia de rescate en diferentes EC que han incluido a pacientes a partir de 12 años de edad. En el tratamiento de la aspergilosis invasiva se realizó un estudio (4) comparativo frente a anfotericina B a dosis de 1,0-1,5 mg/kg/día, en pacientes inmunodeprimidos. El voriconazol demostró ser superior en términos de supervivencia, 71 vs 58% respectivamente, sobre una población de 277 pacientes (la mayoría con tumores hematológicos o SIDA) tras 84 días de tratamiento. Se observó una respuesta global satisfactoria (resolución completa o parcial) de 53 vs 32%. En infecciones sistémicas graves por *Candida* resistentes a fluconazol, un estudio sobre 55 pacientes obtuvo un 27% de respuestas completas y un 16% de respuestas parciales. También se han realizado EC sobre *Scedosporium*: 18 respuestas (6 completas) sobre 35 pacientes y *Fusarium*: 7 respuestas sobre 17 pacientes (3). En otro EC abierto con 837 pacientes, se estudió el voriconazol en la terapia empírica de la neutropenia febril vs anfotericina B liposomal. La tasa de éxito global fue del 26 y 30,6% respectivamente; 8 pacientes vs 21 experimentaron una recaída de la infección fúngica. La tasa de mortalidad no difirió entre los dos grupos (5).

Existe experiencia pediátrica en niños entre 9 meses y 15 años (6). En este EC con 69 niños que recibieron voriconazol mediante uso compasivo para infecciones varias: aspergilosis, candidiasis, etc. La tasa de respuesta completa o parcial fue del 45%. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica presentaron mayor tasa de éxito (62%) que los enfermos de tumores hematológicos (33%).

Bibliografía

1. Voriconazol Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 114: Junio de 2002 [citado 7 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
2. FDA. Ficha técnica [en línea]: mayo de 2002 – [citado 7 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/212661bl.pdf>>
3. EMEA. Ficha técnica [en línea]: Abril de 2002 – [citado 7 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>>

4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 408-15.
5. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 225-34.
6. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (3): 240-8.

EPLERENONA

(INSPIRA®)

LABORATORIO: GD SEARLE
(FARMACIA)

País de registro: EE.UU.

Fecha: Septiembre de 2002.

Presentación: 25, 50 y 100 mg comprimidos.

Eplerenona es el primer antagonista selectivo del receptor mineralcorticoide de la aldosterona. Estructuralmente es similar a la espironolactona, aunque presenta menor afinidad que ésta. Al unirse a estos receptores impide la reabsorción de sodio a nivel renal y se produce una bajada de la tensión arterial (TA). La selectividad sobre los receptores mineralcorticoides es elevada frente a la unión a los receptores para glucocorticoides, andrógenos y progestágenos (1). Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (2).

Se une en un 50% a proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1-glicoproteína ácida. Es metabolizado por el citocromo P4503A4 en un 95%, por lo que los inhibidores intensos de esta enzima incrementan sus niveles plasmáticos hasta 5 veces (ketoconazol); otros como saquinavir, eritromicina o fluconazol doblan la exposición al fármaco. Se excreta fundamentalmente en orina (2/3). En personas ancianas el AUC puede incrementarse hasta un 45%, así mis-

mo en pacientes con IR severa o IH moderada, el AUC se incrementa alrededor de un 40%. Aunque no es necesario un ajuste de dosis, se recomienda monitorizar a estos pacientes para evitar que aumente la hiperkalemia hasta niveles tóxicos (3).

En los diferentes estudios ha mostrado una frecuencia de efectos adversos similar a placebo, entre éstos tenemos: mareo, diarrea, fatiga, dolor abdominal, aunque su perfil no es nada complicado. También se han descrito efectos adversos de tipos hormonales como ginecomastia o sangrado vaginal anormal, aunque en menor medida que con espironolactona.

Está contraindicado su utilización cuando el potasio sérico es superior a 5,5 meq/L, en diabetes tipo II acompañada de microalbuminuria, si la creatinina sérica es superior a 2 mg/dL (o aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min), o si se está administrando conjuntamente suplementos de potasio, ahorradores de potasio, o fuertes inhibidores del citocromo P4503A4. El principal riesgo en la administración es la aparición de hiperkalemia, la cual puede evolucionar a arritmias fatales. Para ello es necesario seleccionar cuidadosamente a los pacientes y monitorizarlos periódicamente. Se debe guardar precaución cuando se administre junto a un IECA o un ARA-II y en pacientes con acidosis metabólica o respiratoria, pues éstas potencian la hiperkalemia.

La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. En los pacientes que no responden al régimen inicial (4 semanas) puede aumentarse la dosis a 50 mg dos veces al día. Las dosis diarias de eplerenona no deben exceder los 100 mg, ya que dosis más altas aumentan el riesgo de hiperkalemia (esta dosis es equivalente a 100 mg de espironolactona).

Más de 3.000 pacientes han sido incluidos en los EC de eficacia y seguridad realizados con eplerenona. En dos estudios a dosis fijas con 851 pacientes, la eplerenona demostró que era considerablemente más eficaz que el placebo en la reducción de la TA. Durante periodos de 8 y 12 semanas se

administraron dosis que oscilaron entre los 25 y los 400 mg en una o dos tomas diarias. La disminución media en términos de mmHg de la TA sistólica y diastólica varía en función de la dosis y del intervalo pero oscila entre 6-13 mmHg para la sistólica y 3-7 mmHg para la diastólica. Con respecto a la distribución de la dosis diaria, se demostró que una dosis de 100 mg producía mayor disminución si se dividía en dos tomas de 50 mg que si se administraba de una sola vez. En otro EC sobre 417 pacientes, se comparó 50, 100 y 400 mg/24 h y 25, 50 y 200 mg/12 h de eplerenona *versus* espironolactona 50 mg/12 h o placebo. La dosis de 100 mg de eplerenona redujo la TA un 75% *vs* espironolactona con una menor tasa de incidencia (4).

Se está investigando su utilización en la insuficiencia cardiaca como complicación tras un infarto de miocardio, a dosis de 25-50 mg. Los estudios que actualmente están en curso determinarán la efectividad de la eplerenona sobre la morbi-mortalidad en estos pacientes.

La principal ventaja sobre la espironolactona es el perfil de efectos adversos más favorable que a su vez son los que comprometen el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, de momento no existen datos en los que se compare la seguridad de la eplerenona *vs* espironolactona en la reducción del daño tisular. Es una alternativa efectiva en pacientes hipertensos no controlados con IECAs o Ara-II a los que se añade en la terapia estándar.

Bibliografía

1. Zillich AJ, Carter BL. Eplerenone - a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (10): 1567-76.
2. FDA. Ficha técnica [en línea]: Septiembre de 2002 - [citado 13 de octubre de 2002]. Disponible en: < <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/214371bl.pdf> >
3. Eplerenone Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 114. Greenwood Village (Colorado): Junio de 2002 [citado 13 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
4. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (8): 709-16.

OXIBATO (XYREM®)
LABORATORIO: ORPHAN
MEDICAL INC.

País de registro: EE.UU.

Fecha: Julio de 2002.

Presentación: Solución oral 500 mg/mL (180mL).

El oxibato (γ hidroxibutirato) es una sustancia con actividad hipnótica-anes-tésica debido a la inhibición que produce a nivel SNC. Fue utilizado como droga de abuso a principios de la década de los 90 por sus efectos euforizantes al mezclarlo con alcohol. Aunque se le ha denominado "éxtasis líquido", no está relacionado estructuralmente con éste porque no es un derivado anfetamínico. También se ha utilizado para estimular la hormona del crecimiento y como estimulante (ilegal) en atletas y culturistas. Fue retirado del mercado por su potencial de abuso. La FDA ha aprobado su comercialización para el tratamiento de la catalepsia en pacientes que padecen narcolepsia. El mecanismo de acción por el que deprime el SNC es desconocido hasta el momento, aunque parece que mediante la inhibición neuronal regula la temperatura, los ciclos del sueño, el metabolismo cerebral de la glucosa y el flujo sanguíneo. A dosis elevadas estimula la liberación dopaminérgica además de interactuar con otros neurotransmisores como la serotonina y la acetilcolina. La FDA le ha otorgado la denominación de medicamento huérfano en el tratamiento de la narcolepsia (2).

Presenta un perfil de farmacocinética no lineal, pues el metabolismo puede saturarse a partir de ciertas dosis. Se absorbe rápidamente pero de forma incompleta. Presenta una biodisponibilidad del 25% y su absorción se ve bastante afectada por las comidas grasas, las cuales disminuyen su biodisponibilidad. No se une a proteínas plasmáticas y sufre un significativo metabolismo de primer paso, el cual es fácilmente saturable. Su principal vía de metabolización es el ciclo de Krebs. La GHB (γ -hidroxibutirato) deshidrogenasa lo transforma en semialdehído deshidrogenasa. Debe guardarse precaución en pacientes que padecen de

semialdehído deshidrogenasa es transformado en ácido succínico que ingresa en el ciclo de Krebs para ser expulsado como CO_2 y agua. También sigue una segunda vía metabólica mediante la β -oxidación, pero de menor importancia. Menos de un 5% aparece sin metabolizar en orina. En pacientes con cirrosis se ha observado que se duplica la exposición al fármaco, además de alargarse la semivida de eliminación, por lo que se recomienda reducir a la mitad la dosis de inicio en pacientes con IH y en caso de tener que incrementar la dosis, hacerlo con precaución. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 4,5 g/día dividido en dos tomas que deben administrarse al acostarse y unas 3-4 horas más tarde. La dosis máxima es de 9 g/día (3).

Su alto contenido en sodio, la ingesta oscila entre 0,5-1,6 g en función de la dosis, debe ser tenido en cuenta en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión e IR. Igualmente debe guardarse precaución en pacientes con la función respiratoria comprometida, pues el oxibato puede agravar los problemas respiratorios al deprimir el centro de la respiración, especialmente en pacientes que presentan apnea del sueño donde hasta un 50% de los pacientes pueden presentar efectos adversos. La confusión, la depresión, el sonambulismo y la incontinencia urinaria y fecal son otros de los efectos adversos que puede presentarse con cierta frecuencia ($\approx 8\%$) aunque en la mayoría de los casos no es necesario suspender la medicación por estos episodios. La incontinencia urinaria y fecal han mostrado ser dosis dependiente y la dosis de 9 g/día, es la que con más frecuencia provoca este efecto adverso. Otros efectos adversos infrecuentes pero que deben ser tenidos en cuenta son: confusión, psicosis, paranoia, alucinaciones, agitación, etc. Debe administrarse con precaución en pacientes con historial de depresión o suicidio.

Su uso está contraindicado si se administra de forma concomitante con etanol y/o otros depresores del SNC (agentes hipnóticos y sedantes) y si existe deficiencia de la semialdehído deshidrogenasa. Debe guardarse precaución en pacientes que padecen de

epilepsia o eclampsia así como evitar la suspensión brusca del tratamiento.

La aprobación por la FDA se ha basado en dos EC randomizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a 191 pacientes. El principal problema de estos estudios es que los pacientes incluidos continuaron tomando sustancias estimulantes del SNC (80% de los pacientes) y por tanto no ha sido posible medir la efectividad de este fármaco de forma absoluta. En un EC (2) se administró el oxibato en dosis de 3, 6 y 9 g/día divididas en dos tomas durante 4 semanas. Se observó que las dosis de 6 y 9 g/día arrojaban una diferencia estadísticamente significativa; 10 y 16 ataques catalépticos menos de media a la semana vs 4 para el grupo placebo. Sin embargo la dosis de 3 g/día apenas ejercía efecto. En otro ensayo se aleatorizó a 55 pacientes que habían participado en un estudio abierto con oxibato (7-44 semanas) a seguir el tratamiento o a continuar con placebo, con el objetivo de estudiar la eficacia tras un uso prolongado. El grupo al que se le asignó el placebo incrementó su media de ataques semanales en 21 por ningún incremento del grupo de oxibato, lo que confirma su eficacia tras su uso prolongado.

Este fármaco está incluido en un programa de gestión del riesgo por el que se restringe su prescripción/dispensación y se establece que para recibir la primera prescripción de este fármaco, el paciente debe confirmar que ha leído el material informativo en el que se informa sobre el uso seguro y apropiado de este fármaco. Además estos pacientes deben visitar de forma frecuente al médico prescriptor (1).

Bibliografía

1. FDA. Ficha técnica [en línea]: Mayo de 2002 – [citado 17 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21196lbl.pdf>>
2. The U.S. Xyrem Multicenter Study Group. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Comparing the Effects of Three Doses of Orally Administered Sodium Oxybate with Placebo for the Treatment of Narcolepsy. *Sleep* 2002; 25 (1): 42-9.
3. Oxybate Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex Healthcare Series Vol. 114: Junio de 2002 [citado 17 de octubre de 2002]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.