

TERAPEUTICA INTERNACIONAL

Elaborado por el Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME). Vitoria

Nalmefene

(Revex®)

Lab. Ohmeda Pharmaceutical

Comercializado en Estados Unidos.

Presentación: Ampollas de 1 ml 100 µg/ml y ampolla 2 ml 1 mg/ml.

Nalmefene es un antagonista opiáceo puro de larga acción estructuralmente relacionado con naloxona y naltrexona; es un análogo 6-metilén de naltrexona. Previene o revierte los efectos de los opiáceos, incluyendo la depresión respiratoria, sedación e hipotensión (1).

Nalmefene compite con los agonistas opiáceos por los receptores mu, delta y kappa en el sistema nervioso central (2). No posee actividad agonista; no produce depresión respiratoria, efectos piscotomiméticos o constricción pupilar, y al administrar en ausencia de agonistas opiáceos no se ha observado actividad farmacológica. Puede producir síntomas de abstinencia agudos en individuos opiáceo-dependientes (1).

Nalmefene se administra principalmente por vía i.v., alcanzándose la concentración máxima entre los cinco y diez minutos. La biodisponibilidad para las vías i.m. y s.c. es completa y se considera su administración cuando no puede establecerse el acceso venoso. El tiempo para alcanzar los niveles máximos en estas vías es de 2,3 y 1,5 horas, respectivamente. La biodisponibilidad de la vía oral se estima entre un 40-50%, lográndose la concentración máxima entre una y tres horas después de su administración (1, 3).

Se une en un 45% a las proteínas plasmáticas y es rápidamente distribuido en tejido. Se metaboliza de forma lenta por conjugación con el glucurónido, formando posteriormente un metabolito inactivo. Menos de un 5% es excretado sin modificar a través de la orina y un 17% es excretado por las heces. Después de la administración oral sufre un importante metabolismo de primer paso (1, 3).

Nalmefene presenta una semivida de eliminación de aproximadamente once horas, mucho más larga que la de la naloxona (una-dos horas). La duración de acción es más prolongada que la de la mayor parte de los agonistas opiáceos, pero no de los opiáceos de larga duración como metadona y propoxifeno (2).

Nalmefene ha sido aprobado por la FDA para revertir de forma parcial o total los efectos de los opiáceos, incluyendo depresión respiratoria, sedación o hipotensión, y para el tratamiento de la sobredosis por opiáceos (1-3).

Nalmefene ha disminuido o abolido la depresión respiratoria y la analgesia provocadas por fentanilo en voluntarios normales (4, 5). También en voluntarios sanos nalmefene y naloxona han demostrado ser equipotentes antagonizando la depresión respiratoria inducida por morfina; la duración de acción de nalmefene, sin embargo, fue mayor que la de naloxona (6). En un estudio doble ciego comaprado con placebo realizado con 209 pacientes que recibieron asistencia en una sala de urgencias los efectos de nalmefene (1 mg) y naloxona (1 mg) por vía i.v. fueron comparables a los quince y treinta minutos revertiendo la sedación inducida por meperidina, pero nalmefene fue más efectivo que naloxona a los sesenta, noventa, ciento veinte y ciento cincuenta minutos (3).

Nalmefene es útil en el tratamiento de la sobredosis por opiáceos o en casos de sospecha de la misma. La administración de más de una dosis de media de 0,5 o 1 mg de nalmefene produjo una respuesta clínica completa en 18 de 24 pacientes con sobredosis por opiáceos; los otros seis pacientes tenían razones adicionales para una depresión del SNC (ingestión combinada de depresores, incluyendo alcohol). A las cuatro horas de observación en ninguno de los pacientes que respondieron, incluidos aquellos en los que se detectó metadona, codeína o pentazocina, se observó deterioro alguno (7).

Tras la administración de nalmefene oral a pacientes con cirrosis biliar primarai se han observado una disminución del prurito, mejora de la fatiga y una disminución de los niveles de bilirrubina (8). No obstante, se necesitan estudios adicionales para corroborar estos efectos.

Un estudio piloto evaluó nalmefene oral en el tratamiento de la dependencia de alcohol, observándose un menor consumo de alcohol; asimismo hubo un menor número de recaídas y un incremento en el número de días de abstinencia por semana, particularmente con dosis de 40 mg de nalmefene. Es necesario confirmar estos ensayos preliminares (9).

Nalmefene también se ha investigado en otras indicaciones como esquizofrenia y cistitis intersticial, pero todavía se necesitan más estudios para determinar su posible eficacia (7).

Nalmefene generalmente es bien tolerado. La incidencia de efectos adversos es similar a la de naloxona e incluyen náuseas (18%), vómitos (9%), taquicardia (5%), hipertensión (5%), dolor postoperatorio (4%), fiebre (3%) y vértigo (3%). También puede ocasionar, aunque en menor medida (1%), cefaleas, escalofríos, hipotensión y vasodilatación (1, 3).

Cuando se administra a dosis muy altas nalmefene ha producido síntomas que sugieren la revisión de opiáceos endógenos, observándose náuseas, escalofríos, mialgia, disforia, calambres abdominales y dolores en las articulaciones (1, 3). Debido a su larga semivida de eliminación, nalmefene puede causar síntomas prolongados de abstinencia en pacientes dependientes de opiáceos (2).

Debe monitorizarse la administración conjunta de flumazenilo y nalmefene por el riesgo potencial de convulsiones (3).

Es necesario administrarlo con precaución en pacientes dependientes de opiáceos o en el postoperatorio ya que puede precipitar síntomas de abstinencia o efectos antianalésicos, respectivamente (1, 7).

En caso de depresión respiratoria inducida por buprenorfina cabe esperar que no revierta completamente el efecto debido a la alta afinidad y lento desplazamiento de buprenorfina de los receptores opiáceos (1, 3).

También hay que tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (1, 7).

Con opiáceos de larga acción (metadona, LAAM) puede observarse una depresión respiratoria prolongada y, aunque nalmefene presente mayor duración de acción que naloxona, puede necesitarse una readministración incluso después de una respuesta inicial, por tanto es razonable que los pacientes de riesgo permanezcan en observación (1, 7).

Nalmefene normalmente se administra en bolo i.v., pero también puede darse i.m. o subcutáneamente. Cuando nalmefene se quiera administrar en el postoperatorio, tras anestesia general, se utilizará la ampolla de 1 ml, cuya concentración es de 100 µg/ml, y se recomienda una dosis de 0,25 µg/kg en intervalos de dos a cinco minutos hasta que se alcance el efecto deseado; la dosis total no debe exceder 1 µg/kg. En pacientes con enfermedad cardiovascular, que no pueden tolerar una reversión brusca de los efectos de los opiáceos, se recomienda una dosis inicial de 0,1 µg/kg (1-3, 7).

En caso de sobredosis por opiáceos se utiliza la ampolla de 2 ml a una concentración de 1 mg/ml. En adultos no opiáceo-dependientes se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg/70 kg seguida de una dosis de 1 mg/70 kg unos dos o cinco minutos más tarde. No se ha establecido beneficio adicional con dosis mayores de 1,5 mg/70 kg. En caso de sospecha de dependencia de opiáceos se recomienda una dosis de 0,1 mg/70 kg. Si no hay evidencia de síntomas de abstinencia en dos minutos, continuar con la dosis recomendada (1-3, 7).

En pacientes con insuficiencia renal es preciso administrar lentamente las dosis incrementadas (aproximadamente en sesenta segundos) para minimizar el riesgo de hipertensión y vértigo que sigue a la administración rápida de nalmefene (1, 3, 7).

Nalmefene se considera útil en pacientes con depresión respiratoria por la utilización de analgésicos opiáceos intra o postoperatorios. Para el tratamiento de la sobredosis por opiáceos puede preferirse naloxona, de acción corta, porque produce un período menos prolongado de abstinencia en pacientes opiáceo-dependientes (2). No obstante, algunos autores estiman que puede ser una mejor elección que naloxona en casos de ingesta de propoxifeno, metadona, pentazocina o difenoxilato,

donde el efecto prolongado de los opiáceos podría resultar en una renarcotización (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Kastrup E K, editor. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons, 1995.
2. Anónimo. *Nalmefene. A long-acting injectable opioid antagonist*. Med Lett Drugs Ther 1995; 37: 97-8.
3. Levien T, Baker D E. *Reviews of nalmefene and granisetron oral*. Hosp Pharm 1996; 31: 148, 150-6, 161.
4. Glass P S A, Jhaveri R M, Smith L R. *Comparison of potency and duration of action of nalmefene and naloxone*. Anesth Analg 1994; 78: 538-41.
5. Gal T J, DiFazio C A. *Prolonged antagonism of opioid action with intravenous nalmefene in man*. Anesthesiology 1986; 64: 175-80.
6. Konieczko K M, Jones J G, Barrowcliffe M P, Jordan C, Altman D G. *Antagonism of morphine-induced respiratory depression with nalmefene*. Br J Anaesth 1988; 61: 318-23.
7. Anónimo. *Nalmefene (drug evaluation monograph). Druged® Information System*. Vol. 88. Englewood: Micromedex Inc., 1996.
8. Thonton J R, Losowsky J R. *Opioid peptides and primary biliary cirrhosis*. BMJ 1988; 297: 1501-6.
9. Mason B J, Ritvo E C, Morgan R O, Salvato F R, Goldberg G, Welch B, Mantero-Atienza E. *A double-blind placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCL for alcohol dependence*. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18: 1162-7.

Bicalutamida (Casodex®)

Lab. Zeneca Farma

Comercializado en Estados Unidos, Reino Unido y Suiza. Presentación: Comprimidos de 50 mg.

La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo puro (1) cuya acción es semejante a la de la flutamida.

Se une al receptor androgénico citosólico a nivel de tejidos periféricos y así previene el efecto estimulante de los andrógenos, endógenos y exógenos; actúa como un inhibidor competitivo por los sitios de unión de la testosterona y dihidrotestosterona en las células diana y su afinidad por el receptor es unas cuatro veces mayor que la del metabolito activo de la flutamida. Al ser un antiandrógeno puro no tiene otra actividad endocrina.

Aunque en animales de experimentación se observó una selectividad por receptores periféricos, ello no se ha confirmado en el hombre y se ha observado un aumento significativo de los niveles de testosterona y LH durante el tratamiento que indican un bloqueo de receptores androgénicos centrales (1).

La bicalutamida se absorbe bien tras la administración oral, aunque de forma lenta, y con una dosis de 50 mg alcanza la concentración sérica máxima al cabo de dieciséis horas. Se produce una acumulación importante de fármaco (unas 10 veces) cuando se administran dosis repetidas. Se necesitan unas ocho semanas de tra-

tamiento para alcanzar el nivel estable. Se une en un 96% a proteínas plasmáticas y se metaboliza mediante un mecanismo de oxidación y glucuronoconjugación; tanto el fármaco inalterado como sus metabolitos son después eliminados por la orina y las heces. Su semivida de eliminación es de siete-diez días cuando se administra diariamente (1, 2).

Su indicación actual en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, asociado a un análogo de la LHRH (1-3).

La bicalutamida ha sido investigada tanto en monoterapia como asociada a los análogos de la LHRH o a la castración quirúrgica en el cáncer de próstata avanzado; también se ha estudiado en la hipertrofia prostática benigna, aunque se precisan más estudios que definan su verdadero papel en esta patología (1, 4).

Los estudios iniciales con bicalutamida intentaron evaluar su potencial clínico usando marcadores como la fosfatasa ácida prostática y el antígeno prostático específico; la dosis de 50 mg cumplió los criterios de eficacia establecidos y mostró una buena tolerancia, por lo que esta dosis fue elegida para su posterior evaluación tanto en monoterapia como en tratamiento combinado (4, 5).

Un estudio realizado en 813 pacientes con cáncer de próstata avanzado (estadio D2) sin tratamiento previo comparó la eficacia y seguridad de bicalutamida (50 mg una vez al día) y flutamida (250 mg tres veces al día) cada uno en combinación con un análogo de la LHRH (goserelina o leuprolida). Los resultados tras un seguimiento de cuarenta y nueve semanas mostraron una mejoría significativa en el tiempo hasta el fallo del tratamiento (progresión objetiva, muerte o abandono por cualquier razón, incluidos efectos adversos) en el grupo de la bicalutamida respecto a la flutamida que, si bien se mantuvo a las noventa y cinco semanas de seguimiento, no llegó a ser estadísticamente significativa; la mortalidad global fue semejante en ambos grupos (32% para la bicalutamida y 35% para la flutamida). El perfil de efectos adversos fue similar con la excepción de la diarrea, que fue más prevalente en el grupo de la flutamida (24%) respecto a la bicalutamida (10%). En conjunto, tras los resultados de este estudio, se considera que la asociación de bicalutamida más un análogo de la LHRH es bien tolerado y efectivo en este grupo de pacientes, lo que unido a su cómoda administración (una vez al día) podría convertirlo en el antiandrógeno de elección (6).

La bicalutamida en monoterapia a la dosis de 50 mg/día ha sido comparada con la castración quirúrgica con goserelina o quirúrgica en una serie de estudios que incluyen 1.037 pacientes con cáncer de próstata avanzado (estadio D2). Los resultados globales en cuanto a tiempo hasta el fallo del tratamiento, tiempo hasta la progresión y supervivencia fueron significativamente mejores en el grupo de castración respecto al de la bicalutamida en monoterapia; también los resultados del PSA (antígeno prostático específico) fueron significativamente mejores para el grupo de la castración. En cuanto a la calidad de vida al principio del tratamiento, ésta fue mejor en el grupo de la bicalutamida, aunque al cabo de tres-seis meses la diferencia se invirtió probablemente debido al perfil de efectos adversos de ambos tratamientos, de forma que en el grupo de la castración los

sofocos (que aparecen inmediatamente) fueron el efecto indeseado más frecuente y en el de la bicalutamida fueron la ginecomastia y la tensión mamaria que se desarrollan al cabo de varios meses de tratamiento (7). En conjunto se considera que la bicalutamida en monoterapia en dosis de 50 mg/día es inferior a la castración en el tratamiento de estos pacientes; sin embargo, se están realizando estudios (4, 8) con dosis mayores de bicalutamida (hasta 200 mg/día) en monoterapia frente a la castración para establecer su eficacia y seguridad.

Los principales efectos adversos de la bicalutamida se relacionan con su acción farmacológica antiandrogénica y se manifiestan como sofocos (hasta en un 50%), dolor mamario (25-60%) y ginecomastia (23-62%) que no parecen relacionarse con incrementos en la dosis. Otros efectos adversos frecuentes son la aparición de dolor principalmente pélvico y de espalda (hasta un 15%), astenia (15%), edemas periféricos (4-6%), anemia (2-7%), trastornos gastrointestinales como náuseas (3-8%), vómitos (4%), estreñimiento (4-7%), diarrea (2-3%) y dispepsia (menos de un 4%); síntomas neurológicos (menos de un 7%) como discinesias, cefaleas, fatiga y confusión, reacciones dermatológicas (1-6%) en forma de rash cutáneo, prurito y suduración. Otros efectos que aparecen con una frecuencia menor del 5% son disminución de la libido e impotencia, aumento de las enzimas de función hepática y alteraciones cardiovasculares manifestadas como angina de pecho, e incluso infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (1, 2, 4). En general los efectos adversos son más frecuentes en la terapia combinada que cuando se emplea la monoterapia; sin embargo, el perfil de efectos adversos de la asociación de bicalutamida con un análogo de la LHRH es favorable al de la flutamida asociada al mismo tratamiento, sobre todo en lo referente a la diarrea, que es muy frecuente con flutamida (4).

Respecto a las interacciones con otros fármacos no se han observado alteraciones en los niveles plasmáticos de bicalutamida cuando se administra junto a los análogos de LHRH ni una alteración en la acción de éstos al añadir la bicalutamida. En cuanto a otros tratamientos, los datos son escasos, pero no se ha observado hasta el momento ningún caso de interacción (4); sin embargo, se cree que puede desplazar a los anticoagulantes cumarínicos de su unión a proteínas, por lo que sería prudente monitorizar estrechamente el tiempo de protrombina en aquellos pacientes que reciben ambos tratamientos simultáneamente (9).

Se contraindica el uso de bicalutamida cuando hay antecedentes de hipersensibilidad previa y en el embarazo por su poder teratógeno (categoría X). Debe utilizarse con precaución cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a otros antiandrógenos y en la enfermedad hepática moderada grave (1).

La dosis indicada en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado es de 50 mg/día en una sola toma, siempre asociado con un análogo de la LHRH o con la castración quirúrgica (esto último sólo en el Reino Unido) (1, 2). La monoterapia con dosis de 50 mg no ha mostrado menor eficacia que los tratamientos habituales, y el empleo de dosis más altas está aún en estudio.

En conjunto se puede considerar que la bicalutamida

es un antiandrógeno eficaz, con un perfil de efectos adversos favorable respecto a otros antiandrógenos (flutamida principalmente), y que permite una cómoda dosificación una vez al día gracias a su larga semivida de eliminación. Sin embargo, su eficacia sólo se ha demostrado en asociación con un análogo de la LHRH con la castración quirúrgica en los pacientes con cáncer de próstata avanzado. Queda por establecer su papel en monoterapia con dosis altas y en estadios más precoces del cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo. *Bicalutamide (drug elevation monographs). Drugdex® Information System*. Englewood: Micromedex, Inc., 1996: 89.
2. Kastrup E K, editor. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons, 1995.
3. Anónimo. *New prostate-cancer drug gets*. US FDA Approval. Wall St. J 1995; 76: 83.
4. Kolvenbag G J C M, Blackledge G R P. *Worldwide activity and safety of bicalutamide: A summary review*. Urology 1996; 47: 70-9.
5. Blackledge G. *Casodex-mechanisms of action and opportunities for usage*. Cancer 1993; 72: 3830-3.
6. Schellhammer P, Roohollah S, Block N, Soloway M, Venner P, Paiterson L, et al. *Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: Outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy*. Urology 1996; 47: 54-60.
7. Bales G T, Chodak G W. *A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer*. Urology 1996; 47: 38-43.
8. Blackledge G R P. *High-dose bicalutamide monotherapy for the treatment of prostate cancer*. Urology 1996; 47: 44-7.
9. Anónimo. *Bicalutamide for prostate cancer*. Med Lett Drugs Ther 1996; 38: 56-7.

Nefazodona (Serzone®)

Comercializado en Estados Unidos.

(Dutonin®)

Comercializado en el Reino Unido.

Lab. Bristol-Myers Squibb

Presentación: Comprimidos de 100, 150, 200 y 250 mg.

Nefazodona es un nuevo antidepresivo derivado de la fenilpiperazina, estructuralmente relacionado con trazodona (1). Actúa inhibiendo la recaptación de serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y noradrenalina, aunque esta última en menor medida. Nefazodona tiene también una acción antagonista de los receptores 5-HT₂. Posee una débil actividad bloqueante alfa-1 adrenérgica con leve afinidad hacia los receptores alfa-2 adrenérgicos (2). Presenta mínima actividad anticolinérgica, efectos

antihistamínicos relativamente débiles y no se han descrito efectos antagonistas dopaminérgicos (no ocasiona efectos extrapiramidales (3)).

Tras su administración oral nefazodona se absorbe de forma rápida y completa, alcanzando la concentración plasmática máxima en una a tres horas. Los alimentos retrasan la absorción del medicamento y disminuyen su biodisponibilidad en aproximadamente un 20%. Nefazodona se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas, distribuyéndose ampliamente por el organismo, incluyendo el SNC. Sufre un importante efecto de primer paso en el hígado, dando lugar a tres metabolitos activos (1, 2, 4): hidroxinefazodona (OH-nefazodona), triazol-diona y m-clorofenilpiperazina (mCPP). El OH-nefazodona y el triazol-diona se piensa que contribuyen a la actividad antidepresiva de nefazodona. La semivida de eliminación es de 3,5 horas para nefazodona, mientras que para OH-nefazodona, m-CPP y triazol-diona son de dos-cuatro, cuatro-nueve y dieciséis-treinta y tres horas, respectivamente (2). Los niveles plasmáticos del fármaco y de sus metabolitos activos alcanzan el estado de equilibrio en cuatro-cinco días (2-4).

La indicación aprobada por la FDA para la nefazodona es el tratamiento de la depresión (1).

En los ensayos clínicos nefazodona ha mostrado una eficacia similar a imipramina en el tratamiento de la depresión mayor.

— En el primero de ellos participaron 283 pacientes, de los cuales 187 terminaron el ensayo. En un ensayo aleatorizado, doble ciego de ocho semanas de duración en el que se administró nefazodona (50-300 mg dos veces al día), imipramina (50-300 mg/día) o placebo. Nefazodona fue tan eficaz como imipramina y ambos fármacos fueron más efectivos que placebo. Se observó una mejora significativa en el 78% de los pacientes del grupo de nefazodona, en el 83% de los de imipramina y en el 55% del grupo placebo. Nefazodona produjo una menor incidencia significativa en los siguientes efectos adversos: sequedad de boca, temblor y trastornos psicosexuales (6).

— En otro ensayo aleatorizado, doble ciego de seis semanas de duración en el que participaron 180 pacientes con depresión mayor, se administró nefazodona a dos dosis distintas (50-250 y 100-500 mg/día), imipramina (50-250 mg/día) o placebo. Se observó una mejora en el 66% de los pacientes que recibieron las dosis altas de nefazodona, en el 60% de los pacientes tratados con imipramina, en el 58% de los tratados con nefazodona a las dosis bajas y en el 34% de los que recibieron placebo. Se observaron significativamente menos efectos adversos en el grupo de la nefazodona que en el de la imipramina (7).

Los efectos adversos más comunes asociados a nefazodona incluyen: sequedad de boca (25%), somnolencia (25%), náuseas (22%), vértigo (17%), estreñimiento (14%), astenia (11%), mareos (10%), visión borrosa (9%), confusión (7%) y visión anormal (7%). Además se han descrito hipotensión postural, bradicardia sinusal y síncope (5). Nefazodona también puede producir impotencia (1,5%), disminución de la libido (1%), eya-

culación anormal (0,2%) y anorgasmia (0,1%), pero parece que la incidencia de disfunción sexual ha sido comparable a la de placebo (1).

Se han descrito siete casos de sobredosis con nefazodona con dosis comprendidas entre 1 y 11,2 g, sin resultar fatal ninguno de los casos (1, 4). Los fabricantes sugieren que nefazodona es un antidepresivo seguro y efectivo para el tratamiento de la depresión en pacientes con riesgo de suicidio (5). Los resultados de los estudios preclínicos sugieren que nefazodona no presenta potencial de abuso (1).

Nefazodona inhibe la isoenzima 3A4 del citocromo P450, dando lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de las triazolobenzodiazepinas (triazolam, alprazolam y midazolam) y de los antihistamínicos no sedantes terfenadina y astemizol. Si se administran conjuntamente nefazodona y triazolabenzodiazepinas es necesario reducir las dosis de estas últimas. Por otro lado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de terfenadina y astemizol ha sido asociado con arritmias ventriculares y muerte, por lo que la administración conjunta de nefazodona con dichos antihistamínicos está contraindicada (1-4).

Debido a que otros inhibidores de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos presentan interacciones potencialmente fatales con los IMAO, no se recomienda la utilización conjunta de nefazodona con IMAO. Por tanto, nefazodona no se administrará hasta que transcurran catorce días después de abandonar los IMAO y el tratamiento con un IMAO no comenzará hasta transcurrida como mínimo una semana desde que se abandonó la nefazodona (1, 3, 4).

Se recomienda iniciar el tratamiento con nefazodona a dosis de 100 mg dos veces al día, aumentando la dosis en 100-200 mg/día a intervalos semanales. Habitualmente el intervalo efectivo de dosis se encuentra entre

150-300 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/día. En pacientes mayores de sesenta y cinco años y en aquellos con daño hepático grave se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 50 mg dos veces al día. El intervalo terapéutico se sitúa en estos pacientes en 50-200 mg dos veces al día (1, 4).

Nefazodona parece ser un antidepresivo eficaz con un perfil de efectos adversos más favorable que imipramina. Sin embargo, son necesarios ensayos de una duración más prolongada que ocho semanas para evaluar su eficacia. Por otra parte se necesitan más ensayos comparativos con otros antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina para establecer su lugar en la terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ellingord V L, Perry P J. *Nefazodone: A new antidepressant*. Am J Health Syst Pharm 1995; 52: 2799-812.
2. *Nefazodone (drug evaluation monographs)*. Drugdex® Information System. Englewood: Micromedex Inc., 1996: 89.
3. Baker S. *The light's better over here: New antidepressants on the horizon*. Aust J Hosp Pharm 1996; 26: 98-103.
4. Anónimo. *Nefazodone for depression*. Med Lett Drugs Ther 1995; 37: 33-5.
5. Anónimo. *Nefazodone may have advantages over other antidepressants*. Reactions 1996; 606: 2.
6. Rickels K, Schweizer E, Clary C, Fox Y, Weise C. *Nefazodone and imipramine in major depression: A placebo-controlled trial*. Br J Psychiatry 1994; 164: 802-5.
7. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, Kensler T T, Roberts D L, Kaplita S, et al. *A double-blind comparison of nefazodone, imipramine and placebo in major depression*. J Clin Psychiatry 1994; 55: 234-41.