

BIOEQUIVALENCIA RELATIVA DE UNA FORMULACIÓN DE RISPERIDONA RESPECTO DEL PRODUCTO INNOVADOR*

Por LEONARDO GAETE G., JAIME SOLÍS G.,
PABLO VENEGAS F. e IVÁN SAAVEDRA S.

RESUMEN

La risperidona es un agente antipsicótico, antagonista selectivo de receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Se realizó un estudio de bioequivalencia de dos formulaciones de risperidona, una nacional (Spiron®), y el producto innovador del mercado Risperdal®. El estudio se realizó en 12 voluntarios sanos a través de un diseño experimental randomizado, cruzado, doble ciego, sin uso de control con placebo, el cual fue aprobado por el comité de ética institucional y fue supervisado directamente por un equipo multidisciplinario que incluyó investigadores, médicos responsables y enfermeros universitarios. Dicho estudio cumple con las exigencias de la F.D.A. para tal efecto. Conclusión: el análisis estadístico realizado a los datos obtenidos indica que hay diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones estudiadas, con respecto a C_{max} y ABC, por lo cual se concluye que las formulaciones no son bioequivalentes.

ABSTRACT

The risperidona is an antipsychotic agent, antagonistic selective of receiving serotoninergic 5-HT₂ and dopaminergic D₂. A study was made of two risperidona formulations, a national one (Spiron®) and the innovative product of the market Risperdal®. The study was made in 12 healthy volunteers through a design experimental randomized, crossed, doubleblind, without control use with placebo, which was approved by the committee of institutional ethics and it was supervised directly by a multidisciplinary team that included investigators, responsible doctors and university nurses. This study fulfills the demands of the F.D.A. for such an effect. Conclusion: The statistical analysis made of the obtained data indicates that there are differences statistically significant among the studied formulations, with concern to C_{max} and ABC, concluding that the formulations are not bioequivalents.

PALABRAS-CLAVE : Risperidona, bioequivalencia, psicofarmacología.

KEY WORDS : Risperidona, bioequivalent, psychopharmacology.

* Lugar de estudio: Laboratorio de Farmacocinética, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile. Independencia 1027 Fono 7355883, Fax 7323878.

1. INTRODUCCIÓN

La biodisponibilidad se define como la fracción de un fármaco que efectivamente llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual se realiza este proceso. Por ello, la biodisponibilidad de un fármaco puede verse condicionada por una serie de factores que abarcan desde la naturaleza de la forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas, solución jarabe, etc.), hasta las características fisiológicas propias del paciente, tales como las del tracto gastrointestinal y la capacidad metabólica del individuo.

La bioequivalencia es una cualidad comparativa que permite estimar si dos formulaciones pueden o no ser consideradas como similares. Generalmente se toma como referencia un estándar ya conocido, para el cual se conocen: la concentración máxima alcanzada por el fármaco (C_{max}), el tiempo en que se obtiene esta concentración (T_{max}) y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC). Para el caso de risperidona, el innovador del mercado lo constituye el producto Risperdal®, desarrollado por Janssen-Cilag de Bélgica.

La risperidona es un agente antipsicótico, clasificado químicamente como derivado del benzisoxazol. Es un antagonista monoaminérgico selectivo con alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂.¹ La biodisponibilidad de una solución oral de risperidona en humanos se ha estimado en un 68%. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 6.4 ng/mL (C_{max}), a las 3 horas post-administración (T_{max}) de comprimidos de 1 mg, en tanto el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo, desde tiempo cero a infinito (ABC 0—∞) fue de 161 ng.h/mL.²

En humanos, la risperidona es metabolizada principalmente en el hígado, sien-

do la hidroxilación en la posición 9 del anillo de primidinona, la vía principal que genera el metabolito 9-hidroxisperidona. Este metabolito es también farmacológicamente activo y se considera equipotente con la acción farmacológica de la risperidona.³

2. OBJETIVO

Este estudio fue diseñado para comparar la biodisponibilidad de una formulación nacional de risperidona en comprimidos de 3 mg, en relación al producto innovador del mercado, Risperdal® en comprimidos de 3 mg.

3. DISEÑO GENERAL

3.1. Voluntarios

Se seleccionó a 12 voluntarios sanos, hombres, con edades que fluctuaron entre los 18 y 21 años. El informe médico, a cargo de los doctores Jaime Solís G. y Pablo Venegas F., en que se consigna la evaluación clínica y de efectos adversos a la droga durante el estudio, se adjunta a este informe.

3.2. Productos farmacéuticos y administración

a. Adquisición, obtención y manejo de los productos a ensayar.

Tanto el producto innovador como el producto bajo estudio, fueron adquiridos en farmacia. Un profesional Químico-Farmacéutico, ajeno al equipo de investigadores, retiró los comprimidos y los dispuso en frascos de color ámbar y los rotuló como "Producto A", o como "Producto B". Los datos de número de serie, lote, fechas de elabo-

ración y expiración, se adjuntan en sobre sellado, dirigido al Gerente de Janssen-Cilag de Chile.

En todo momento se cauteló la identidad y el origen de los productos comerciales ante los voluntarios, así como ante el equipo de investigadores.

b. Administración de los productos farmacéuticos.

El estudio se realizó a través de un diseño experimental randomizado, cruzado, doble ciego, sin uso de control con placebo.

Los voluntarios fueron divididos en dos grupos de 6 integrantes y se les asignó un producto farmacéutico en forma aleatoria. El otro grupo recibió el segundo producto.

Los productos farmacéuticos se administraron en ayunas (desde 12,00 horas antes), en dosis oral única de 3 mg con 300 ml de agua potable, estando los voluntarios sentados. Este procedimiento fue supervisado por los médicos responsables del estudio.

En la sesión siguiente, que se realizó 16 días más tarde (vida media de la risperidona es de 20 horas), se procedió al cruce de los productos: los voluntarios que en la primera sesión recibieron el producto A, recibieron el producto B y viceversa.

c. Cuidado de los voluntarios.

Durante el estudio, los voluntarios estuvieron bajo el cuidado

permanente de los Investigadores, médicos responsables del estudio y del enfermero universitario.

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

| | |
|---|-------------|
| Número de sujetos reclutados: | 18 |
| Número de sujetos admitidos: | 12 |
| Nº de sujetos que completaron el estudio: | 12 |
| Rango de edad: | 18-21 años |
| Rango de peso: | 60-84 kg. |
| Rango de estatura: | 166-182 cm. |
| Sexo: | masculino. |

Las características antropométricas de los voluntarios estaban dentro del margen de peso y talla ideales. Los voluntarios fueron sometidos a un completo y minucioso examen clínico, neurológico y psiquiátrico, a cargo de los médicos responsables del estudio.

4. METODOLOGÍA

- a) Los 12 voluntarios concurren en ayunas, a las 6:30 horas de cada período del estudio. Luego de analizar los exámenes de laboratorio y realizar el examen médico respectivo, el enfermero universitario, procedió a instalar una bránula (Beckton & Dickinson, USA) en el antebrazo de cada voluntario, provista de una llave de tres pasos (pnb medizintechnik, Germany) y a extraer la muestra de sangre correspondiente al tiempo cero o blanco. Se utilizó heparina sódica (Laboratorio Chile, Santiago, Chile, 25.000 ul/ml) para mantener despejada la vía.

Una vez instalada la bránula, cada voluntario ingirió en ayunas, la forma farmacéutica oral (A o B) con 300 ml de agua potable, bajo la

estricta vigilancia de los investigadores. Dos horas más tarde, a cada voluntario se le sirvió un desayuno estándar formulado por una nutricionista, consistente en un pan con mantequilla y jamón, té con leche y azúcar (15% proteínas, 50% hidratos de carbono y 35% lípidos).

Después de la administración de los productos farmacéuticos, el enfermero universitario procedió a extraer las muestras de sangre en los horarios preestablecidos utilizando jeringas de 10 ml (Precisión Glide 21 G., Becton & Dickinson, Singapur).

Las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente después de su obtención a 2.000 rpm durante 10 minutos a 4°C, en una centrífuga clínica (Spinette, IEC, USA). El plasma obtenido se almacenó a 20°C en un freezer hasta el momento del análisis.

A las 6 horas de recibida la dosis, a cada voluntario se le sirvió un almuerzo de alrededor de 1,000 calorías, consistente en carne de pollo, ensaladas, jugo de frutas y postre de frutas. A las 8 horas postadministración, a cada voluntario se le sirvió una merienda consistente en un jugo de frutas y galletas y, finalmente, 11 horas postadministración, una cena que incluía carne, pan, verduras y bebidas.

b) Técnica analítica para la medición de risperidona

Se utilizó la metodología descrita por Olesen y Linnet, 1997⁴ con modificaciones: las concentraciones plasmáticas de risperidona se deter-

minaron en las muestras de plasma de los voluntarios mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando risperidona de pureza conocida como estándar externo. La droga se extrajo desde el plasma con solventes orgánicos. Luego de evaporar los residuos de solvente, las muestras se reconstituyeron e inyectaron en un equipo HPLC, marca Waters, bajo las siguientes condiciones: columna C-18 LichroCart de 250 x 0,4 mm, con partículas de 5 μ m. La fase móvil consistió en una mezcla acetato de amonio 40nM: metanol en proporción 10:90, la cual se aplicó a una velocidad de flujo de 1 ml/min. El tiempo de retención de la risperidona en la columna fue de 4.9 min (rango: 4.7–5.2 min) y su detección se realizó a 280 nm.

Utilizando muestras de plasma libres de drogas, se preparó una serie de curvas de concentración conocida de risperidona. Los valores de las áreas de los picos cromatográficos de las concentraciones conocidas se utilizaron como referencia para cuantificar la risperidona en las muestras de plasma.

c) Cálculo de parámetros farmacocinéticos

Los valores de t_{max} y C_{max} se obtuvieron por inspección directa de la curva de concentración plasmática versus tiempo de cada voluntario. Las áreas bajo la curva (entre 0 e infinito), constante de velocidad de absorción, tiempo de vida media, y la constante de velocidad de eliminación se determinaron a través del programa computacional AUC-RPP (Ritsche, 1986).

d) Análisis estadístico

Para establecer si había diferencias significativas entre los productos A y B (tratamientos) así como interacciones entre los tratamientos y los períodos de administración, se utilizó el test de ANOVA multifactorial con un nivel de significación del 5%. Se construyeron los intervalos de confianza (IC) al 95% para las diferencias entre los promedios de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada producto.

e) Desviaciones del protocolo

No hubo.

RESULTADOS**1. Técnica analítica**

Esta metodología, resultó ser bastante reproducible y sensible. La sensibilidad del método fue de 4 ng/ml. Las curvas de concentración de risperidona presentaron linealidad entre 4 y 100 ng/ml.

2. Concentraciones plasmáticas de risperidona

En la tabla 1 se presentan las concentraciones plasmáticas promedio de risperidona obtenidas con ambos productos.

En la figura 1, se muestra las curvas promedio de concentración plasmática de risperidona versus el tiempo transcurrido desde el momento de la administración del fármaco hasta las doce horas, en los 12 voluntarios para cada producto.

En la tabla 2 se presentan los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos de C_{max} , t_{max} , ABC desde tiempo 0 a infinito y el tiempo de vida media ($t_{1/2}$).

DISCUSIÓN

Como se puede observar en la figura 1, las formulaciones bajo estudio presentaron un comportamiento farmacocinético semejante sólo en algunos de los parámetros estudiados.

El t_{max} para el producto A no es significativamente diferente del t_{max} exhibido por el producto B, hecho que se refleja en que las constantes de velocidad de absorción no mostraron diferencias estadísticamente significativas. El valor de p , para el parámetro t_{max} , fue de 0.33, lo que indica que las diferencias exhibidas entre ambos productos, en cuanto al tiempo requerido para alcanzar C_{max} , no es significativamente diferente. Internacionalmente, no existe un criterio definido con respecto al parámetro t_{max} , en relación a si debe o no considerarse como indicador de bioequivalencia. Así por ejemplo, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos no considera necesario este parámetro al momento de pronunciarse sobre la bioequivalencia.

Para el parámetro C_{max} , las diferencias observadas entre un producto y otro alcanzaron significación estadística, con un valor de p 0.0038. Esto significa que las diferencias entre los valores promedio de C_{max} para ambos productos es significativamente diferente. La significación estadística está dada porque con el producto A se alcanza una C_{max} mayor que con el producto B.

El parámetro de área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo, entre tiempo cero e infinito, también resultó ser significativamente diferente, siendo mayor el valor de ABC para el producto A, con un valor de p 0.0244. Este parámetro, que refleja la cantidad de droga absorbida, resultó ser significativamente mayor para el producto A.

TABLA 1

Concentraciones plasmáticas de risperidona (ng/ml) en 12 voluntarios sanos, luego de recibir un comprimido de 3mg del producto A o B

| Tiempo | Producto A | Producto B |
|--------|------------|------------|
| 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 0.50 | 10.40 | 13.9 |
| 0.75 | 13.80 | 13.1 |
| 1.00 | 30.40 | 15.5 |
| 1.25 | 18.10 | 9.60 |
| 1.50 | 12.00 | 10.3 |
| 2.00 | 12.70 | 9.00 |
| 3.00 | 11.90 | 11.6 |
| 4.00 | 12.60 | 9.10 |
| 6.00 | 12.30 | 7.30 |
| 8.00 | 9.70 | 8.10 |
| 10.00 | 7.60 | 8.50 |
| 12.00 | 6.40 | 6.60 |
| 24.00 | 5.00 | 5.30 |

TABLA 2

Parámetros farmacocinéticos promedio de risperidona en 12 voluntarios sanos, luego de recibir un comprimido de 3 mg.

| PARÁMETRO | PRODUCTO A | PRODUCTO B | p |
|---------------------------------|-------------|------------|-----------|
| C _{max} (ng/mL) | 39.71±19.30 | 21.29±3.99 | 0.0038(*) |
| t _{max} (h) | 1.04±0.18 | 1.29±0.85 | 0.3297 |
| ABC _{0-∞} ((ng/mL)(h)) | 329.1±87.3 | 252.7±66.1 | 0.0244(*) |
| t _{1/2} (h) | 18.0±3.7 | 21.5±6.0 | 0.0995 |

C_{max} = concentración plasmática máxima.

t_{max} = tiempo requerido para alcanzar C_{max}.

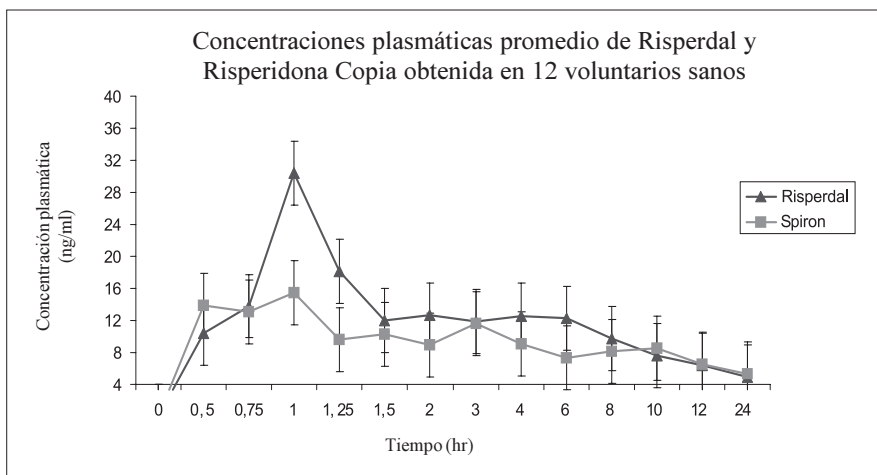
ABC_{0-∞} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas versus tiempo, desde tiempo cero a infinito.

t_{1/2} = tiempo de vida media.

(*) = significativamente diferentes.

FIGURA 1

Cada punto representa el promedio de la concentración plasmática y su desviación estándar. Los voluntarios recibieron, en ayunas, 1 comprimido de Risperdal® ó 1 comprimido de Spiron®. Para fines ilustrativos, la variable tiempo se representa en escala modificada.



Con respecto al parámetro de tiempo de vida media, $t_{1/2}$, las diferencias observadas entre un producto y otro no alcanzan significación estadística, y son concordantes con los valores descritos en la literatura internacional.

En conclusión, el análisis estadístico realizado a los datos obtenidos indica que hay diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones estudiadas, con respecto a C_{max} y ABC, por lo cual se *concluye que las formulaciones estudiadas no son bioequivalentes*.

CERTIFICADO

El profesional que suscribe certifica que, en forma confidencial, procedió a colocar las formas farmacéuticas de rispe-

ridona comprimidos, en frascos de color ámbar con las siguientes siglas:

Producto A. 12 comprimidos de Risperdal®, risperidona 3mg, Registro ISP N°34223, serie N° K231, fecha de vencimiento: noviembre del 2000. Medicamento elaborado en Janssen Farmacéutica n.v. Beerse, Bélgica.

Producto B. 12 comprimidos de Spiron®, 3mg. de risperidona, Registro ISP N° F-067098, fecha de vencimiento: octubre del 2000. Medicamento elaborado por Andrómaco. Los frascos fueron entregados al Laboratorio de Farmacocinética del Programa de Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, cuyo Director, el Profesor Iván Saavedra S. Procederá junto a su grupo de trabajo a realizar

el estudio de "Bioequivalencia relativa de una formulación de Risperidona respecto del producto innovador".

Prof. Óscar Rojo Sepúlveda
Químico – Farmacéutico
Santiago, 10 de octubre de 1999

CASUÍSTICA

1. ANÁLISIS DE LA DOSIS A UTILIZAR EN VOLUNTARIOS SANOS

La Risperidona (R) ha surgido como un antipsicótico con perfil atípico. Sin embargo, conociendo sus efectos colaterales y sus propiedades farmacocinéticas, su perfil podría ubicarse en un término intermedio entre los típicos y los realmente atípicos. De esta manera los efectos extrapiramidales que en un primer momento se pensó como poco probables de ocurrir, con el transcurso de los años han aparecido con una frecuencia insospechada.

Los efectos extrapiramidales agudos de la R han sido estudiados mayoritariamente en pacientes esquizofrénicos (EQZ) y no en individuos sanos. En general, estos pacientes EQZ han recibido largos tratamientos con neurolépticos típicos y, por lo tanto, el efecto que en ellos tenga la R es cuestionable hacerlo extensivo a individuos sanos. A pesar de lo anterior, estos estudios son útiles en cuanto a predecir eventuales efectos extrapiramidales en pacientes que reciban dosis de R.

Todos los estudios realizados en pacientes EQZ demuestran que la R tiene menor efecto extrapiramidal a dosis antipsicóticas que haloperidol. Los efectos extrapiramidales agudos (EEPA) de R son dosis dependiente y dosis me-

nores de 4 mg. no producen más efecto extrapiramidal que un placebo, a diferencia del haloperidol, el cual sabemos provoca gran cantidad de distonías, acatisia, etc. Estos efectos (los agudos) se sabe, son dependientes del bloqueo estriatal de receptores D2 (algunos existen hasta un 90%). Las dosis de R menores a 4mg. en general bloquean 40 a 50% de la población de receptores D2 estriatales. Sin embargo, como ya se mencionó antes, los estudios se han realizado en pacientes EQZ que por lo general ya han recibido neurolépticos típicos. Existe un trabajo que compara la incidencia de efectos extrapiramidales agudos en poblaciones vírgenes de neurolépticos, recibiendo haloperidol o R. En este estudio la incidencia de efectos no deseados fue similar en ambos grupos. De cualquier forma, este es un estudio que no ha sido replicado en sus resultados y teniendo en consideración la farmacocinética del fármaco, es presumible que los efectos agudos sean menos frecuentes que para los neurolépticos típicos.

Los EEPA más frecuentes son la acatisia, las distonias y el parkinsonismo. La acatisia es el más frecuente de los EEPA, sin embargo, a pesar de que puede aparecer temprano en el curso de una terapia con neurolépticos, nunca ha sido reportada por dosis única del fármaco y como ya se dijo las dosis menores de 4 mg. no provocan EEPA estadísticamente mayores que un placebo. Si llega a presentarse acatisia, ésta responde mejor a benzodiazepinas y a clonazepam en particular, que a anticolinérgicos y su curso, aunque puede prolongarse por algunos días, es autolimitado.

Las distonías agudas aunque clínicamente alarmantes son de fácil ma-

nejo, responden rápidamente a anticolinérgicos parenterales. Se presentan entre 2 a 24 horas de administrada la dosis del fármaco. Involucran la musculatura cervical, facial y tronco aunque puede afectar a cualquier segmento corporal. En general son dolorosas y focales. Este EEPA puede darse con dosis única del fármaco, aunque es menos frecuente que ocurra aquí que en el curso crónico de una terapia, y como se dijo antes, estadísticamente su ocurrencia no es mayor que la que ocurre con un placebo.

El parkinsonismo siempre presente con los neurolépticos típicos a dosis antipsicóticas, es poco frecuente con R y no ha sido descrito con dosis única del fármaco. De cualquier forma, revierte espontáneamente, pudiendo agregarse anticolinérgicos si el paciente se torna demasiado ansioso.

Los efectos extrapiramidales tardíos (EEPT) son los que realmente deben preocupar si se utilizara neurolépticos. Para los neurolépticos típicos, su ocurrencia alcanza, de acuerdo a las diferentes series, hasta un 50% de los pacientes tratados, y al suspenderse el fármaco, la mitad que lo padecía persistía con el movimiento involuntario. Para la R su ocurrencia es extremadamente baja y los reportes de la literatura describen un caso en forma anecdótica. En algún momento se mencionó la R como tratamiento de disquinesias tardías, sin embargo, lo que ocurría era que aquel paciente que estaba recibiendo neurolépticos típicos y presentaba disquinesias, se le cambiaba a R con lo que en algunos casos la disquinesia cedía. Sin embargo, la explicación para esto era que al cambiarle el fármaco por otro con menor perfil de bloqueo D2, en la

práctica era como si se suspendiera el fármaco primitivo.

Por definición la disquinesia es un movimiento involuntario que aparece en el curso crónico del uso de neuroléptico. Casos anecdóticos reportan la aparición de alguna de las variedades de disquinesias tardías transcurridas sólo meses de iniciado el tratamiento con neuroléptico típico. Para la R hay casos descritos, pero después de largo tiempo de uso de este fármaco, se ha cuestionado si la R es la responsable del fenómeno.

En resumen, se puede señalar que desde el punto de vista extrapiramidal, los efectos indeseables que pueden aparecer con 3mg. de Risperidona, son básicamente de carácter agudo y en menor frecuencia que para neurolépticos típicos. Dentro de éstos, la distonía sería el único efecto con posibilidad de aparecer, ya que el resto se describe como subagudo y nunca con dosis única.

2. INFORME MÉDICO

Se estudió a doce voluntarios sanos, sexo masculino de entre 18 a 21 años de edad, para análisis de bioequivalencia de dos formulaciones comerciales de Risperidona.

Cada voluntario, previo al estudio, fue sometido a examen médico, que incluyó una detallada anamnesis de eventuales patologías previas y examen físico minucioso, incluyendo evaluación neurológica y psiquiátrica. En este aspecto todos los voluntarios tenían evaluación médica dentro de los límites normales. Además, previo a la realización del estudio, a cada voluntario se le tomaron muestras de sangre y orina para la realización de la siguiente batería de

exámenes: Hemograma, VHS, Glicemia, Nitrógeno Ureico, Calcemia, Fosfemia, Colesterol Total, Gama Glutamil Transpeptidasa, Orina completa, Fosfatasa alcalinas, Transaminasa Oxaloacética, Transaminasa Pirúvica, Deshidrogenasa Láctica, Ácido Úrico, Bilirrubina Total, Albuminemia y Proteinemia. Los resultados de estos exámenes se detallan en la Tabla 1. En ninguna de estas pruebas se detectó alguna alteración.

En la realización del estudio, a cada voluntario se le administró una dosis de 3mg. de risperidona vía oral, tomándose muestras sanguíneas a intervalos preestablecidos (ver detalle en información farmacocinética), para su estudio posterior.

Este procedimiento se repitió dos semanas más tarde, de manera tal que cada voluntario recibiese tanto la formulación comercial A como la B, utilizando la modalidad de doble ciego: el voluntario, el médico y el personal participante desconocía la formulación empleada. En cada una de las etapas estuvo presente al menos uno de los médicos responsables de este estudio, los que realizaron evaluaciones médicas periódicas a cada voluntario, interrogando sobre sus eventuales reacciones cutáneas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, convulsiones, insomnio o somnolencia, agitación, ansiedad, cefalea, fatiga, vértigo, dificultad de concentración, constipación, visión borrosa, disfunción eréctil o eyaculatoria; y sobre síntomas extrapiramidales, como: temblor, rigidez muscular, acatisia y distonía aguda. Se evaluó especialmente el efecto sobre funciones neuropsiquiátricas de los voluntarios, utilizándose una prueba de atención –concentración, al pedirle invertir una serie de elementos conocidos (meses del año), prueba de fluidez verbal– memoria se-

mántica (al pedir mencionar animales en un período de 60 segundos) y se evaluó la somnolencia que el fármaco le indujo. Finalmente, en el examen físico se hizo hincapié en la evaluación neurológica de funciones cerebrales superiores, pares craneales, tono muscular y pruebas cerebelosas.

2.1 Reacciones adversas

Antes de analizar las reacciones adversas producidas por esta droga es necesario considerar lo siguiente:

La dosificación utilizada en el estudio no corresponde al modo habitual de proceder en la práctica clínica. Las características del fármaco obligan en el desempeño clínico habitual, a comenzar con dosis menores repartidas durante el día, para minimizar efectos adversos y evaluar la tolerancia individual a la droga. Tal como se plantea al inicio de este informe se optó por una dosis de 3 mg. para optimizar el análisis farmacocinético y no poner en riesgo la salud de los voluntarios. Los efectos abajo detallados son aplicables a una dosis inicial y única de 3mg. de Risperidona. Por esto que la evaluación de los efectos adversos que se desarrollan en el presente informe no es extrapolable a la realidad clínica habitual, tanto en el ámbito psiquiátrico como en el neurológico.

Algunos de los efectos descritos en la monografía del fármaco pueden ser el resultado buscado en la aplicación en algunos contextos clínicos. A modo de ejemplo, la aparición de sedación en pacientes en que se utiliza Risperidona como antipsicótico puede ser considerada un

efecto adverso; sin embargo, en pacientes que presentan delirium, la inducción del sueño resulta ser un efecto clínico deseado.

Por lo tanto, los análisis de potencia, intensidad del efecto, en relación con la aparición de efectos adversos debe ser analizado con precaución y a la luz de las consideraciones antes planteadas.

2.2 Efectos

Lipotimia. Un voluntario presentó un cuadro de lipotimia sin pérdida de conocimiento a dos horas de haber consumido la formulación B. Luego de un examen prolijo este efecto se atribuyó a la hipotensión ortostática que la droga puede producir. Luego de mantener al sujeto por 10 minutos en posición de cúbito dorsal, los síntomas desaparecieron completamente, sin complicaciones posteriores.

Cefalea. Un voluntario experimentó cefalea de similares características con ambas formulaciones: Bitemporal, opresiva de aproximadamente 30 minutos de duración y de curso autolimitado. Relató que fue de mayor intensidad con la formulación A. Además, otros dos voluntarios presentaron un cuadro de cefalea de menor intensidad y similares características.

Nistagmus. Dos sujetos presentaron nistagmus agotable con la formulación B, uno de ellos presentó vértigo objetivo que duró aproximadamente 30 minutos.

Disminución del apetito. Uno de los voluntarios relató disminución

moderada del apetito con la formulación B.

Sonolencia: Todos los participantes relataron somnolencia luego de la administración de cada una de las formulaciones. Al final del estudio se les solicitó que compararan la somnolencia producida por cada formulación, ocho de ellos (66.6%) afirmaron que con la formulación A fue mayor la intensidad y duración de la somnolencia. Tres manifestaron que fue mayor con la formulación B y uno la consideró igual.

Congestión nasal. Este síntoma fue relatado por la totalidad de los participantes. Al comparar entre ambas formulaciones, ocho voluntarios (66.6), plantearon que la congestión nasal duró más con la formulación A.

Sequedad de la boca. Este efecto fue relatado por tres voluntarios en cada uno de los períodos, dos de ellos lo experimentaron con ambas formulaciones.

Síntomas gastrointestinales. Un voluntario describió acidez nocturna luego de la administración de la formulación B. Otro voluntario presentó un cuadro diarreico de 4 horas de duración, autolimitado y no requirió mayor estudio, esto luego de 14 horas de recibir la formulación B. No se describieron náuseas, vómitos ni otras alteraciones gastrointestinales.

Hipo. Tres voluntarios presentaron hipo entre 15 a 30 minutos de duración con la formulación B.

Síntomas cardiovasculares. Un voluntario relató palpaciones inter-

CUADRO RESUMEN DE LA SINTOMATOLOGÍA

| SÍNTOMAS | FORMULACIÓN A | FORMULACIÓN B | |
|-------------------------|---------------|---------------|-----------|
| Acidez nocturna | 0 | 1 | |
| Cefalea | 2 | 2 | |
| Congestión nasal | 12 | 12 | |
| Mayor congestión nasal | 8 | 3 | 1 iguales |
| Disminución del apetito | 0 | 1 | |
| Diarrea | 0 | 1 | |
| Letargia | 12 | 12 | |
| Mayor letargia | 7 | 4 | 1 iguales |
| Lipotimia | 0 | 0 | |
| Mareos | 0 | 1 | |
| Nistagmus | 0 | 1 | |
| Palpitaciones | 0 | 1 | |
| Reacciones cutáneas | 0 | 0 | |
| Sequedad de la boca | 0 | 3 | |
| Hipo | 0 | 3 | |
| Somnolencias | 12 | 12 | |
| Mayor somnolencia | 8 | 3 | 1 iguales |

mitentes durante 10 minutos con la formulación B, el examen cardíaco fue completamente normal y sin repercusión hemodinámica.

Letargia. Al ser interrogados por la sensación de letargia, siete voluntarios dicen haberla sentido con mayor intensidad con la formulación A, y un voluntario la describe como similar para ambas formulaciones.

No se presentó con ninguna de las dos formulaciones constipación, dispepsia, dolor abdominal, visión borrosa, disfunción sexual, reacciones cutáneas, convulsiones, síntomas de ansiedad, ni síntomas extrapiramidales (temblor, rigidez, acatisia, distonía aguda).

CONCLUSIONES

En la realización del estudio todos los voluntarios elegidos presentaron un examen físico y de laboratorio dentro de los límites normales, tanto previo como posterior a su realización. Los efectos colaterales que se produjeron durante los períodos de tratamiento fueron transitorios y leves, no revistiendo peligro alguno para los voluntarios.

Los efectos clínicos observados fueron los esperados para el fármaco recibido. Se observó una tendencia a presentar un mayor número de efectos adversos (síntomas gastrointestinales, nistagmus, hipo y síntomas cardiovasculares) con la formulación B.

Este informe médico fue realizado por el Dr. Jaime Solís, Psiquiatra y el Dr. Pablo Venegas, Neurólogo, guiados por el Profesor Dr. Luis Risco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leysen Jc., Gommeren W., Eens A., de Chaffoy de Courcelles D., Stoof JC., Janssen PAJ. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J. Pharmacol Exp Ther.* 1988; 247: 661-670.
2. Huang ML., Van Peer A., Woestenborghs R., de Coster R., Heykants J., Jansen AAI, Zyllicz Z., Visscher HW., Jonkman. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the peolactin response in health subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54(3): 257-268.
3. Van Peer A., Huang ML., Heykants J. Risperidone Pharmacokinetics in healthy volunteers and patients. A review of the data available until March 1992. Part I, Vol 2, p. 199. Janssen Clinical Research Report R 64766/CPK412, March 1992.
4. Olesen OV., Linnet K. Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in serum from patients comedicated with other psychotropic drugs. *J Chromatogr B.* 1997; 698:209-216.
5. Ritschel WA., AUC-RPP: Basic computer program for compartmental model independent pharmacokinetic analysis. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol.* 1986; 8:633-640.
6. Lower incidence of dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1999 jun; 47(6): 716-9. PMID: 10366172; UI: 99292294.
7. Treatment of vocally disruptive behavior of multifactorial aetiology. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999 Apr; 14(4): 285-90. PMID: 10340190; UI: 99271549.
8. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry.* 1999. Apr; 44(3):235-44. Review. PMID: 10225124; UI: 99241635.
9. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res.* 1999 Mar 1; 35 Suppl: S61-6. Review. PMID: 10190226; UI: 99206625.
10. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. Placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Mar; 99(3): 160-70. PMID: 10100910; UI: 99199099.
11. Risperidone-induced rabbit syndrome: an unusual movement disorder caused by an atypical antipsychotic. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999 Jan; 9(1-2): 137-9- PMID: 10082239; UI: 99180276.
12. Risperidone induced rabbit syndrome. *Br. J. Psychiatry.* 1998 Sep; 173:267-8. No abstract available. PMID: 9926106; UI: 99124929.
13. Effects of specific dopamine D1 and D2 receptor antagonist and agonist

- and neuroleptic drugson emotional defection in a rat model of akathisia. *Psychiatry Res.* 1998 Dec 14; 81(3): 323-32. PMID: 9925183; UI: 99122571.
14. Conventional vs. Newer antipsychotics in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999 Winter; 7(1): 70.6. Review. PMID: 9919323; UI: 99117967.
15. The routine use of atypical antipsychotic agents: maintenence treatment. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl. 19:18-22. Review. PMID: 9847048; UI: 99061505.