

Universidad Miguel Hernández de Elche

Grado en Farmacia



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**“Revisión sistemática de la individualización farmacocinética
de la Risperidona.”**

ALUMNA:

Pasca, Natalia Alexandra

PROFESOR:

Dr. Nalda Molina, José Ricardo

MODALIDAD:

Revisión bibliográfica

Sant Joan D’Alacant - Alicante - España

Miércoles, 12 de junio de 2024

Contenido

ANTECEDENTES.....	3
Esquizofrenia.....	3
Antipsicóticos	4
Risperidona	6
Monitorización terapéutica de medicamentos	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVO	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Fuentes de datos y estrategia de búsqueda	12
Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.....	13
Selección de artículos.....	14
RESULTADO.....	15
Discusión.....	17
Eficacia clínica.....	17
Adherencia	18
Poblaciones especiales	19
Interacciones	25
Conclusión.....	29
Bibliografía	30

ANTECEDENTES

Esquizofrenia

La esquizofrenia está catalogada como un trastorno mental grave. A escala mundial afecta a aproximadamente 24 millones de personas, es decir, a 1 de cada 300 personas¹. En España, según una Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia, realizada por el Instituto Nacional de Estadística en 2008, se estima que 187 personas por cada 100.000 habitantes padecen esquizofrenia². Por lo general, las personas con esquizofrenia son diagnosticadas entre los 16 y los 30 años, después de un primer episodio de psicosis. Se desconoce la causa exacta de la esquizofrenia, pero se asocia a factores genéticos, ambientales y a la estructura y función cerebral.

Esta patología engloba a un conjunto de trastornos psicóticos, caracterizados por la presencia de síntomas psicóticos positivos, como pueden ser los delirios, las alucinaciones, las alteraciones de los pensamientos y de las percepciones, un habla y unos comportamientos desorganizados, etc.; y síntomas negativos y cognitivos como la anhedonia, la apatía, el bloqueo de la respuesta emocional, el retraimiento social, la disminución de la competencia social, alogia, embotamiento o aplanamiento afectivo, entre otras.

Consta principalmente de una fase aguda y otra estable. Durante la fase aguda, los pacientes presentan síntomas psicóticos positivos graves. Los síntomas negativos también se intensifican y, generalmente, no son capaces de cuidar de sí mismos de forma apropiada. Durante la fase estable, la sintomatología desaparece.

La remisión completa no es frecuente en esta enfermedad, por lo que el objetivo del tratamiento farmacológico es mantener al paciente el máximo tiempo posible en fase estable y evitar las recaídas³.

Antipsicóticos

Los antipsicóticos o neurolépticos son fármacos usados en psiquiatría para tratar síntomas psicóticos. Este tipo de síntomas aparecen en pacientes con enfermedades mentales graves, como es el caso de la esquizofrenia, pero también aparecen en otras patologías como el trastorno bipolar o la demencia. La clasificación más aceptada es dividirlos en antipsicóticos de primera o segunda generación según su mecanismo de acción y perfil de efectos adversos (Tabla 1).

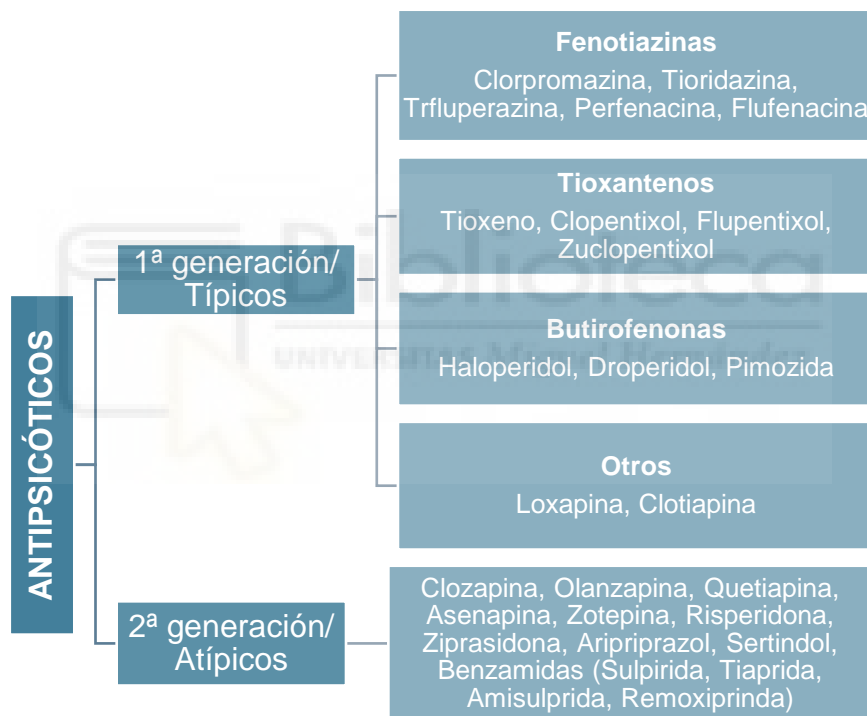


Tabla 1. Clasificación de los antipsicóticos

En cuanto a su mecanismo de acción, los típicos se caracterizan por bloquear receptores dopaminérgicos D₂ en las 4 vías dopaminérgicas. Dependiendo de dónde se encuentren los receptores D₂, los efectos producidos son distintos⁴:

- Vía mesolímbica. Los síntomas positivos se han relacionado con una actividad excesiva en esta vía; de tal manera que, desde el punto de vista teórico, los antipsicóticos podrían ser más efectivos en la mejora de los síntomas positivos.

- Vía mesocortical. Los síntomas negativos, incluida la disminución de la motivación y de la expresividad, están relacionados con la deficiencia en la vía de la dopamina mesocortical. Es por esto por lo que los antipsicóticos podrían empeorar los síntomas negativos y cognitivos.
- El antagonismo D₂ en la vía nigroestriatal da lugar a los síntomas extrapiramidales. Estos síntomas se manifiestan como acatisia, pseudoparkinsonismo, distonía aguda y/o discinesia tardía.
- El antagonismo D₂ de la vía tuberoinfundibular provoca un aumento de la prolactina.
- También actúan como antagonistas de los receptores colinérgicos M₁; histaminérgicos H₁ y α_1 -adrenérgicos

El mecanismo de acción de los antipsicóticos de segunda generación es un antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂ y de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}; de tal manera que mejoran los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y producen menos reacciones extrapiramidales que los antipsicóticos de primera generación.

En cuanto a los efectos adversos, los de primera generación aumenta mortalidad en ancianos con demencia, provoca sedación y somnolencia, efectos anticolinérgicos, síntomas extrapiramidales, hipotensión ortostática, síndrome neuroléptico maligno, efectos cardíacos e hiperprolactinemia. Los efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación son similares a los anteriores, pero con una menor intensidad; a excepción del síndrome metabólico (obesidad, dislipemia, hipertensión y resistencia a la insulina), en cuyo caso el riesgo es mayor⁵.

Risperidona

Dentro del grupo de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) se encuentra la **risperidona** (Ilustración 1). Es uno de los ASG más eficaces para el tratamiento de la

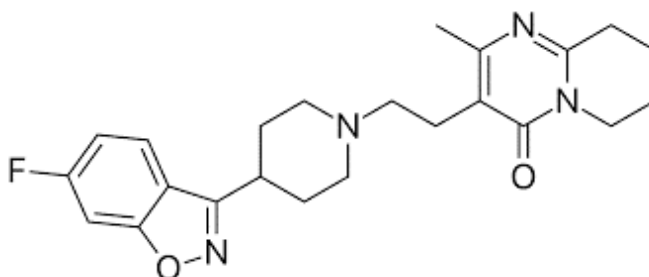


Ilustración 1. Molécula de Risperidona

esquizofrenia. Además de esta indicación, también se emplea en el tratamiento de los episodios maníacos asociados a trastornos bipolares y en el tratamiento a corto plazo de la agresividad persistente que puede aparecer en pacientes con demencia o en niños de 5 años en adelante con trastornos de la conducta. Asimismo, se han observado algunos usos no autorizados “out-off-label” para este medicamento.

En cuanto a su mecanismo de acción, tiene afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂. También se une a los receptores α_1 -adrenérgicos y con menor afinidad a los receptores histaminérgicos H₁ y α_2 -adrenérgicos. No tiene afinidad por los receptores colinérgicos.

Entre los efectos adversos incluyen disfunción sexual, salivación, ansiedad, cefaleas, náuseas, aumento de peso, hiperprolactinemia y efectos extrapiramidales de forma dosis-dependiente (acatisia, parkinsonismo, distonía, parpadeo y discinesia tardía), somnolencia o insomnio⁶.

Actualmente, se encuentra en forma de comprimidos para la administración oral y en forma de suspensión inyectable de liberación prolongada para administración intramuscular. Existen 2 presentaciones de liberación prolongada para su administración intramuscular: Risperdal consta® y Okedi®. La diferencia entre ambos es principalmente su posología, ya que Risperdal consta® se administra cada 2 semanas, mientras que Okedi® cada 28 días. No obstante, al ser de los fármacos más utilizados, las empresas farmacéuticas están

investigando nuevas formulaciones, sobre todo formulaciones de liberación prolongada, como los implantes de risperidona utilizando el polímero biodegradable ácido poliláctico coglicólico (PLGA). Este tipo de formulaciones se prefieren porque mejoran la adherencia al tratamiento, existe una menor probabilidad de síntomas de rebote y recaídas y presentan concentraciones más estables en plasma⁷.

Las características farmacocinéticas de la risperidona se recogen en la siguiente tabla (Tabla 2) ⁶:

Absorción	Risperidona se absorbe completamente tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de risperidona es del 70%. Su absorción por vía intramuscular es completa.
Distribución	Risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución es de 1-2 litros/kg. En plasma, risperidona se une a la albúmina y a la alfa-1-gluoproteína ácida. La unión de risperidona a proteínas plasmáticas es del 90 % y la del metabolito activo 9-hidroxi-risperidona (9-OH-RIS) del 77 %.
Metabolismo	La principal vía metabólica es a nivel hepático, a través del Citocromo CYP2D6, que, por un proceso de hidroxilación, metaboliza la risperidona a 9-OH-RIS, que tiene actividad farmacológica similar a la de risperidona y se comercializa de forma independiente como Paliperidona. Risperidona y 9-OH-RIS forman la fracción antipsicótica activa (AM, por sus siglas en inglés). La CYP2D6 está sujeta a polimorfismo genético.
Excreción	El 70 % de la dosis se excreta con la orina y el 14 % con las heces.

Tabla 2. Farmacocinética de la Risperidona. AEMPS-Ficha Técnica

Monitorización terapéutica de medicamentos

La monitorización terapéutica de medicamentos (TDM) consiste en la determinación analítica, cuantificación e interpretación de las concentraciones de medicamentos en los fluidos biológicos de los pacientes en intervalos de tiempo específicos con el objetivo de individualizar su tratamiento para proporcionar una terapia efectiva y segura.

Los criterios para la TDM son los siguientes:

- Fármacos para los que existe una relación concentración-respuesta bien definida. La medición de las concentraciones de un fármaco es útil cuando existe una relación cuantitativa y previsible entre dichas concentraciones y los efectos farmacológicos, ya sean terapéuticos o tóxicos. Cuanto menor sea la relación existente entre dosis administrada y concentraciones plasmáticas alcanzadas y mayor la relación concentración-respuesta tanto más útil y justificada está la monitorización de fármacos.
- Margen terapéutico estrecho, es decir, que las concentraciones tóxicas y concentraciones terapéuticas son muy cercanas. En estos casos es habitual que se produzcan intoxicaciones o, por el contrario, se utilicen dosis insuficientes.
- Fármacos con alta variabilidad en su comportamiento cinético. Las características de absorción, distribución y eliminación varían mucho de un individuo a otro, lo que significa que resulta difícil prever las concentraciones que se alcanzarán en el cuerpo después de administrar una dosis específica. Estas diferencias interindividuales pueden ser:
 - Fisiológicas, como lo son la edad, el sexo, el embarazo, características genéticas, etc.
 - Patológicas, como por ejemplo insuficiencia renal, hepática, cardíaca, sida, sepsis, etc.
 - Clínicas. Aparecen si se producen interacciones, intoxicaciones, en pacientes dializados, etc.

- Otras. La dieta, el tabaco, el alcohol y el ejercicio tienen un gran impacto en las diferencias entre los pacientes.

Para este tipo de fármacos, analizar las concentraciones en cada paciente y aplicar los principios de farmacocinética ayuda a identificar y controlar la mayoría de estas diferencias, tanto la interindividual como la intraindividual.

- Fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad. Para fármacos que se usan con fines profilácticos o bien cuando el objetivo terapéutico es la ausencia de síntomas, no hay una evaluación directa de la eficacia del tratamiento hasta que ha transcurrido un tiempo significativo. En otros casos la dificultad reside en que la valoración clínica es complicada y/o lenta o bien los efectos tóxicos son muy inespecíficos o, por el contrario, muy similares a los síntomas de la propia enfermedad.
- Disponibilidad de técnicas analíticas que sean específicas, sensibles, exactas y precisas para la determinación de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos.

Algunos de los fármacos que se monitorizan habitualmente son algunos antimicrobianos, antiepilépticos, inmunosupresores y la digoxina, entre otros; aunque se puede monitorizar cualquier fármaco que cumpla con los criterios antes mencionados, como es el caso de algunos antipsicóticos⁸.

JUSTIFICACIÓN

Dada la complejidad de los tratamientos, el AGNP, que es un grupo de trabajo de neuropsicofarmacología y farmacopsiquiatría, elaboraron unas directrices para optimizar el uso del TDM de psicofármacos y recomendaciones para el genotipado, con tal de mejorar la neuropsicofarmacoterapia, acelerar la recuperación de los pacientes y reducir los costes de atención médica.

La siguiente tabla (Tabla 2) describe 15 situaciones en las que se indica la TDM para los antipsicóticos, según AGNP:

Recomendación TDM en el tratamiento neuropsicofarmacológico
Sospecha de incumplimiento
Medicamentos para los cuales la TDM es obligatoria por razones de seguridad (p. ej. litio)
Falta de respuesta clínica, o respuesta insuficiente, incluso si las dosis se consideran adecuadas
Efectos adversos a pesar de utilizar dosis adecuadas
Sospecha de interacciones farmacológicas
TDM en programas de farmacovigilancia
Combinación del tratamiento con un fármaco conocido por su potencial de interacción, en situaciones de comorbilidades, etc.
Prevención de recaídas en tratamiento a largo plazo, tratamientos profilácticos
Recurrencia a pesar del buen cumplimiento y las dosis adecuadas
Presencia de una particularidad genética que afecta al metabolismo de los medicamentos (deficiencia genética, multiplicación de genes, etc.)
Niños y adolescentes
Ancianos (>65 años)
Pacientes con comorbilidades farmacocinéticamente relevantes (insuficiencia hepática o renal, enfermedad cardiovascular)
Psiquiatría forense
Problemas que ocurren tras cambiar de formas farmacéutica

Tabla 3. Recomendación TDM en el tratamiento neuropsicofarmacológico según AGNP

Estos criterios no se cumplen para todos los antipsicóticos, por lo que la TDM no se recomienda para todos ellos. Es por esto por lo que estas directrices consensuadas definen 5 niveles de recomendación, basados en la evidencia, con respecto a la monitorización rutinaria de los antipsicóticos¹⁰:

- Nivel 1: Este nivel implica una recomendación explícita basada en múltiples estudios bien diseñados y controlados. La evidencia apoya firmemente la utilidad clínica de la TDM en este contexto, ya que una

concentración subterapéutica del fármaco en sangre aumenta el riesgo de recaída durante el tratamiento crónico, mientras que las concentraciones supraterapéuticas aumenta el riesgo de riesgo de reacciones adversas a los medicamentos o toxicidad absoluta. Por lo tanto, se sugiere realizar TDM de rutina para estos fármacos. Algunos de los principios activos catalogados como nivel 1 son el litio o la carbamazepina.

- Nivel 2: La evidencia para la TDM no es tan sólida como en el Nivel 1, pero existe un cuerpo significativo de estudios que respaldan la utilidad clínica de la TDM. Se sugiere considerar la TDM en casos individuales, especialmente en situaciones clínicas específicas. Los fármacos catalogados en este nivel (2), según la última actualización de 2017 y que, por lo tanto, se recomienda su monitorización son: Flupentixol, Clorpromazina, Perazina, Perfenazina, **Risperidona**, 9-hidroxisisperidona (Paliperidona) y Tioridazina.
- Nivel 3: En este nivel, hay una falta de evidencia suficiente para respaldar la utilidad clínica generalizada de la TDM. Sin embargo, puede haber algunos estudios que sugieran su beneficio en ciertas situaciones clínicas. Se considera que la TDM es opcional en estos casos, dejando la decisión al criterio clínico.
- Nivel 4: La evidencia es insuficiente o contradictoria para justificar la aplicación rutinaria de la TDM. No se recomienda la TDM de forma sistemática, salvo en circunstancias clínicas excepcionales que justifiquen su uso.
- Nivel 5: Este nivel implica una recomendación explícita contra el uso de la TDM debido a la falta de eficacia demostrada o riesgos asociados con la monitorización en lugar de beneficios.

Por lo tanto, la monitorización terapéutica de la risperidona está recomendada. Además, la risperidona es uno de los antipsicóticos de segunda generación más utilizados, ya que es eficaz y presenta un perfil de seguridad razonable para el tratamiento de la esquizofrenia. Según los informes publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que muestran la

utilización de medicamentos antipsicóticos en España; se observa que la risperidona es de los principios activos más consumidos entre todos los antipsicóticos en Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes y día, con un porcentaje del 13,85% y únicamente se encuentra por detrás de la Olanzapina (20,53%) y la Quetiapina (17,45%)(Tabla 4)⁹.

Porcentajes de DHD de principios activos	
Principio Activo	%sDHD
Olanzapina	20,53 %
Quetiapina	17,46 %
Risperidona	13,85 %
Paliperidona	11,55 %
Aripiprazol	8,71 %
Litio	7,08 %
Haloperidol	4,44 %
Clozapina	2,91 %
Amisulprida	2,36 %
Clotiapina	1,68 %
Ziprasidona	1,68 %
Sulpirida	1,50 %
Flufenazina	1,45 %
Total	100,00 %

Tabla 4. Utilización de medicamentos antipsicóticos en España. AEMPS

OBJETIVO

Revisar el estado actual del conocimiento y la evidencia científica existente sobre la aplicación de la farmacocinética en la individualización terapéutica la Risperidona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática con la intención de localizar todos los artículos publicados entre 2017 y marzo de 2024 que justificasen el beneficio de la individualización farmacocinética de la Risperidona. El objetivo de centrarse

en los hallazgos posteriores a 2017 es proporcionar una síntesis concisa y fácil de entender sobre las novedades después de la publicación de las directrices AGNP.

Los datos se obtuvieron a partir de consulta directa a las bases de datos bibliográficas MEDLINE (vía PubMed) y Embase. Los artículos publicados fueron analizados y recuperados de las bases de datos bibliográficas indicadas.

Para la identificación de los artículos se utilizaron los descriptores del tesoro MeSH, utilizado para indexar los artículos para PubMed. Estos descriptores son: "Risperidone" [MeSH], "Drug monitoring" [MeSH], "Pharmacokinetics" [MeSH]. Para la base de datos de Embase, se hace uso del tesoro de Emtree. Los descriptores son: 'schizophrenia', 'risperidone', 'drug monitoring'. Estos términos se utilizaron para la consulta de la base de datos utilizando el campo título, abstract y palabras clave.

Las ecuaciones de búsqueda se reflejan en la Tabla 5.

Ecuaciones de búsqueda		
Base de datos	Ecuación de búsqueda	Resultados
Medline	(("Risperidone"[Mesh]) AND "Drug Monitoring"[Mesh]) OR "Risperidone/pharmacokinetics"[Mesh] from 2017 - 3000/12/12	73 Filters:
Embase	('schizophrenia'/exp OR schizophrenia) AND risperidone: ti, ab, kw AND 'drug monitoring': ti, ab, kw	40
Total		113

Tabla 5. Ecuaciones de búsqueda

Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Se establecieron como criterios de inclusión estudios publicados entre 2017 y marzo de 2024 en idioma inglés. Se han incluido estudios realizados en

pacientes de cualquier edad diagnosticados con esquizofrenia y en los cuáles la Risperidona formara parte de su farmacoterapia, que emplearan la determinación de niveles plasmáticos del fármaco para mejorar la respuesta o minimizar los efectos adversos.

Se definieron como criterios de exclusión estudios que diferían del objetivo de este trabajo, repetidos en otras bases de datos y aquellos que no contaban con acceso al texto completo. No se incluyeron revisiones de artículos ni publicaciones que no estuvieran redactadas en inglés. No se incluyeron estudios desarrollados en animales.

Selección de artículos

En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo que recoge la sistemática de revisión y selección de los trabajos.

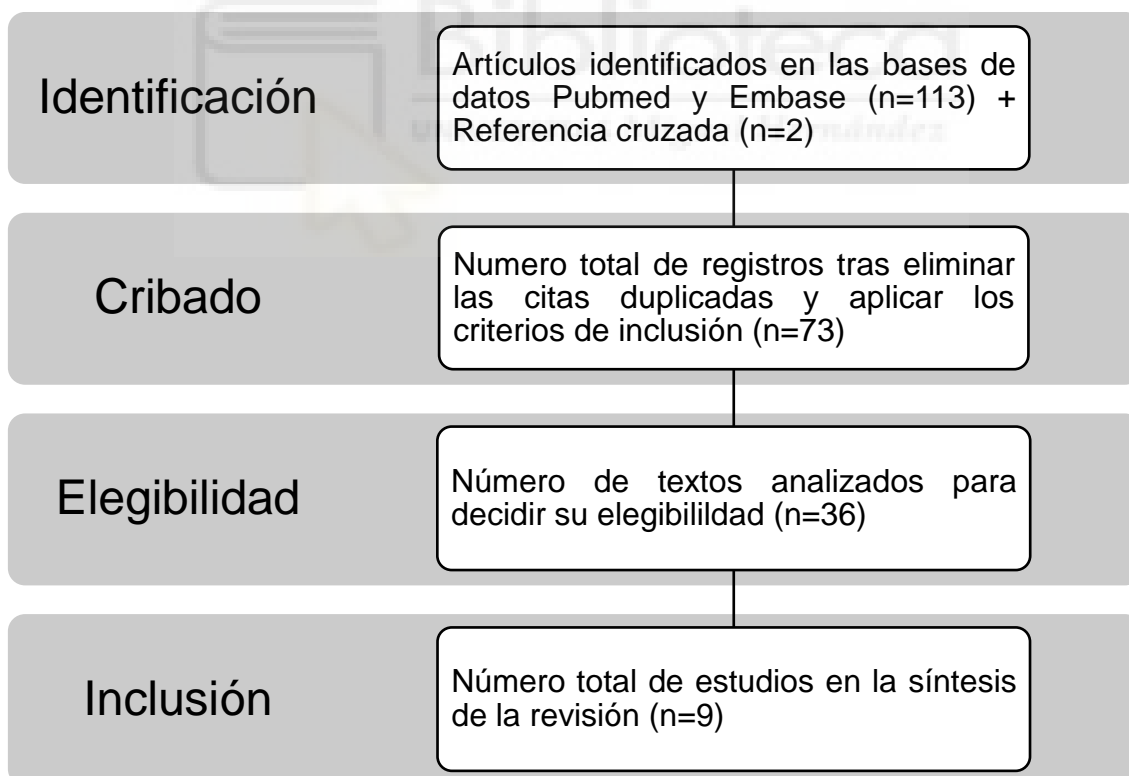


Figura 1. Procedimiento de identificación y cribado de los estudios incluidos

RESULTADO

Esta revisión sistemática identificó un total de 113 publicaciones: 73 se encontraron en Medline (vía PubMed) y 40 en Embase. En esta revisión se incluyeron un total de 9 artículos originales tras eliminar duplicados, aplicar los criterios de inclusión y exclusión y consultar las listas bibliográficas de los artículos seleccionados de la estrategia de búsqueda. Después de realizar la búsqueda inicial, se encontraron otros artículos mediante referencias cruzadas, que fueron incluidos después de verificar que cumplían con los criterios de inclusión.

Las referencias, ordenadas por fecha de publicación y los resultados principales de cada artículo se recogen en la siguiente tabla (Tabla 6):

ID	REFERENCIA	RESULTADOS PRINCIPALES
12	Schoretsanitis et al., 2017	Los fumadores precisan dosis más altas de risperidona que los no fumadores pues los hidrocarburos aromáticos policíclicos ejercen un efecto inductor sobre algunas isoenzimas del CYP.
11	Paulzen et al., 2017	La TDM es relevante en el caso de comedición con inhibidores de la CYP2D6 ya que pueden conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de Risperidona e impedir su metabolismo a 9-OH-RIS.
15	Castberg et al., 2017 (Ref cruzada)	Se sugiere la monitorización de fármacos y un seguimiento clínico exhaustivo en los grupos de edad más avanzada porque son propensos a mayores concentraciones de antipsicóticos. En cuanto al sexo, las mujeres tienen más probabilidad de estar sobredosificadas.
14	Paulzen et al., 2017	Utiliza la TDM para garantizar la eficacia del tratamiento. La respuesta clínica a un tratamiento antipsicótico no puede atribuirse a un único patrón

	<p>farmacocinético, ya que los datos sugieren que la manera en que alguien responde a un tratamiento antipsicótico es una mezcla de aspectos demográficos y clínicos, así como el estado del metabolizador como un indicador de la actividad del sistema enzimático CYP. La relación RIS/ 9-OH-RIS puede desempeñar un papel crucial en la medición del efecto clínico.</p>
<p>17 Helland et al., 2018</p>	<p>Se trata de un caso clínico de un paciente esquizofrénico tratado con risperidona que ingresa con malestar general, pérdida de peso y marcadores bioquímicos de inflamación elevados. La inflamación puede causar variaciones farmacocinéticas, por lo que es importante la interpretación correcta de los resultados obtenidos de la monitorización de los fármacos en pacientes que cursan con una inflamación sistémica.</p>
<p>18 Smith et al., 2021</p>	<p>TDM se puede utilizar como herramienta para identificar pacientes no adherentes a los tratamientos e identificar posibles razones de la falta de adherencia, por ejemplo, efectos secundarios o falta de efectos.</p>
<p>19 Fekete et al., 2021 (Ref. cruzada)</p>	<p>Existen diferencias en las concentraciones séricas corregidas por dosis de risperidona en niños/adolescentes con respecto a los adultos o ancianos. En cuanto a las proporciones de metabolitos y compuestos originales de Risperidona, fueron menores en niños/adolescentes.</p>
<p>16 Taurines et al., 2022</p>	<p>Los niños y adolescentes requieren un rango de concentración terapéutica más bajo con respecto al</p>

	establecido para los adultos. Teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos individuales, la TDM es una herramienta eficaz para el ajuste de la posología en la población pediátrica.
13	Guo et al., 2024 La dosis, el sexo y la edad se identificaron como factores importantes que influyen en las concentraciones de RIS y 9-OH-RIS en pacientes psiquiátricos adultos ambulatorios.

Tabla 6. Artículos incluidos en la revisión sistemática

Discusión

El propósito de esta revisión sistemática es revisar el estado actual del conocimiento y la evidencia científica existente sobre la aplicación de la TDM en Risperidona y comprobar si existen beneficios prácticos en su utilización para personalizar las dosis en el tratamiento con este principio activo, mejorar la eficacia y reducir la toxicidad asociada a su uso.

En los artículos originales seleccionados se observa cómo la Risperidona cumple con los requisitos para que se realice la TDM. Las principales razones son la existencia de una alta variación entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos de risperidona, atribuida a factores importantes como la edad, la variabilidad genética y las interacciones entre medicamentos, entre otras.

Eficacia clínica

Beneficio e impacto clínico

La TDM supondría un beneficio y marcaría un impacto clínico en la farmacoterapia de la risperidona si se asociara la concentración plasmática de la fracción activa y la respuesta clínica.

En un estudio naturalista y de dosis flexible¹⁴ se incluyeron 590 pacientes tratados con risperidona. Se compararon las características de los pacientes que respondieron al tratamiento con risperidona y los que no.

Por una parte, se observó que los pacientes que respondieron tenían edades más avanzadas y puntuaciones iniciales más bajas en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-S). Por otra parte, se encontró que las concentraciones de risperidona eran más altas en el grupo que no respondió, mientras que la proporción metabólica fue menor en este grupo. Dicha proporción metabólica RIS/9-OH-RIS se considera una medida fiable de la actividad de CYP2D6, lo que sugiere que la actividad de esta enzima puede influir en la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, se dividieron los pacientes en grupos según la dosis diaria de risperidona. Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de risperidona entre los grupos con dosis bajas, pero no en los grupos con dosis altas, después de ajustar por la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y las puntuaciones CGI-S. En resumen, los resultados sugieren que las concentraciones de risperidona en sangre pueden influir en la respuesta al tratamiento en pacientes con trastorno mental, y que factores como la edad, las puntuaciones CGI-S y la dosis diaria pueden afectar esta respuesta.

Adherencia

La falta de adherencia a los antipsicóticos puede provocar recaídas y hospitalizaciones en pacientes con trastornos psicóticos. En el estudio desarrollado por Smith et al., el objetivo fue cuantificar y comparar las tasas de incumplimiento de los antipsicóticos atípicos en pacientes ambulatorios mediante la detección objetiva en muestras de sangre. En este estudio se definió el incumplimiento total como la aparición de un nivel indetectable de un antipsicótico prescrito en la muestra de sangre enviada para TDM. Los límites inferiores de detecciones del ensayo fueron 2 nmol/l para risperidona, lo cual representa menos del 10 % del límite inferior de su rango de concentración de referencia terapéutica [20-60 ng/mL]¹⁰.

El número de pacientes tratados con risperidona fue de 1742, de los cuales se obtuvieron 4167 muestras. La dosis media de risperidona fue de 2,77 mg. La tasa de pacientes con incumplimiento fue 2,4% para la risperidona. Además, también se observó que la proporción de metabolizadores ultrarrápidos de

CYP2D6 era significativamente mayor entre los pacientes no adherentes tratados con risperidona en comparación con los pacientes adherentes¹⁸.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Durante la adolescencia, se producen transformaciones significativas en los parámetros farmacocinéticos, como el peso corporal y la altura, así como en el desarrollo del sistema nervioso central. En esta etapa, es más frecuente observar la aparición de varios trastornos psiquiátricos importantes, lo que conlleva una alta frecuencia de prescripción de fármacos psicotrópicos en esta población. No obstante, en niños y adolescentes tratados con risperidona no se dispone de estudios controlados de TDM con diseños de dosis fijas, por lo que no existe un rango terapéutico establecido para este grupo de edad, sino que se emplea el rango terapéutico establecido para los adultos [20-60 ng/mL]¹⁰.

Un estudio (Taurines et al.,2022) examinó muestras de 64 pacientes adolescentes, la mayoría de ellos diagnosticados con esquizofrenia, con una edad promedio de 15,6 años. Posteriormente realizó una comparación de las concentraciones de la fracción activa de risperidona en las muestras pediátricas de los pacientes seleccionados para el estudio con los niveles terapéuticos actualmente recomendados de la fracción activa para pacientes adultos con esquizofrenia [20-60 ng/mL]. Los resultados, tal y como se observa en la Ilustración 2, revelaron que el 31,3% de las concentraciones medidas estaban por debajo del rango y el 12,5% estaban por encima. Tan solo el 56,3% de las concentraciones estaban dentro de la ventana terapéutica.

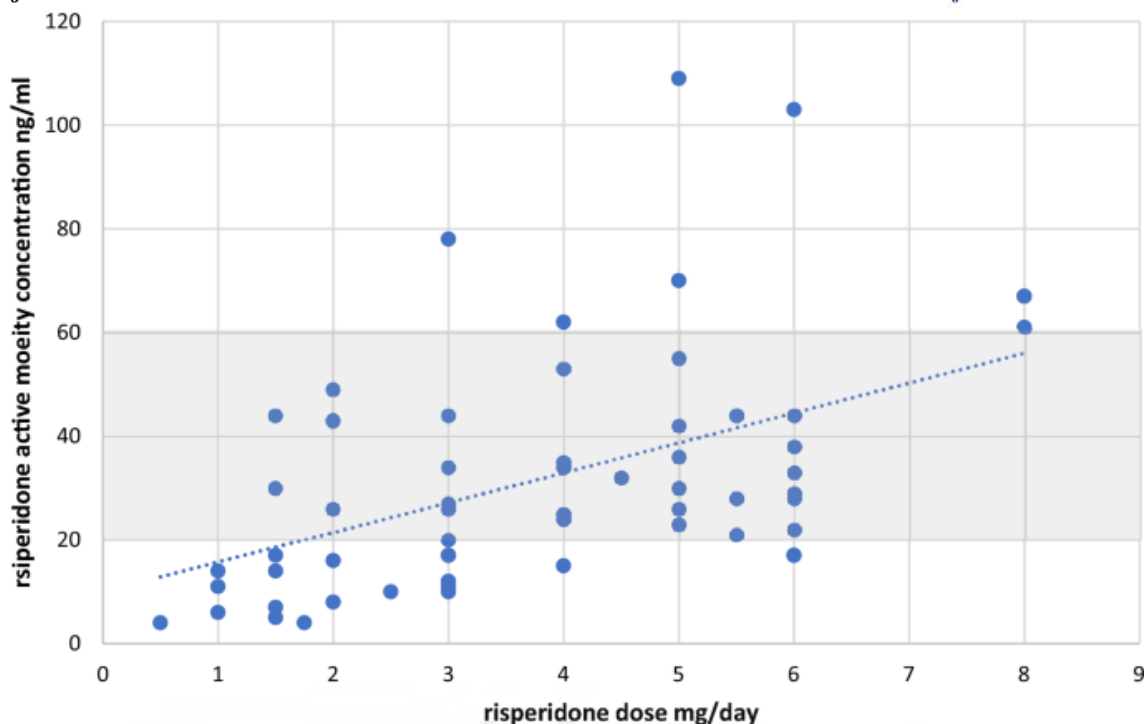


Ilustración 2. Relación entre la dosis de risperidona por día y las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de la fracción activa de risperidona para n = 64 pacientes. Se destaca el rango terapéutico (20-60 ng/mL) (Taurines et al., 2022)

Además, se hizo una comparativa de las concentraciones de la fracción libre de risperidona en los pacientes pediátricos que experimentaron síntomas extrapiramidales como efecto adverso, con el objetivo de identificar un valor de corte que pudiera distinguir a los pacientes con una alta probabilidad de experimentar tales efectos adversos de aquellos con una probabilidad baja. Para ello se llevó a cabo un análisis de curva receptor-operativa (ROC) con el tal de establecer el límite superior de un rango de referencia terapéutico específico según la edad. La mejor distinción entre sensibilidad y especificidad se encontró en una concentración de la fracción libre de risperidona de 33 ng/ml, lo que indica este valor de corte como límite superior y, mediante una aproximación del límite inferior, el estudio concluye que un rango terapéutico óptimo en niños y adolescentes es [9-33 ng/ml]¹⁶.

En otro estudio se realizó un análisis detallado de las características demográficas y las dosis de risperidona en 552 pacientes. Una de las medidas empleadas fue una proporción de metabolito a partir del compuesto original (MPR), para determinar la exposición relativa al metabolito activo, en este caso la 9-OH-RIS. Se observó (Ilustración 3) que los niños y adolescentes presentaban concentraciones diarias significativamente más bajas de las fracciones activas de risperidona en comparación con adultos y ancianos¹⁹.

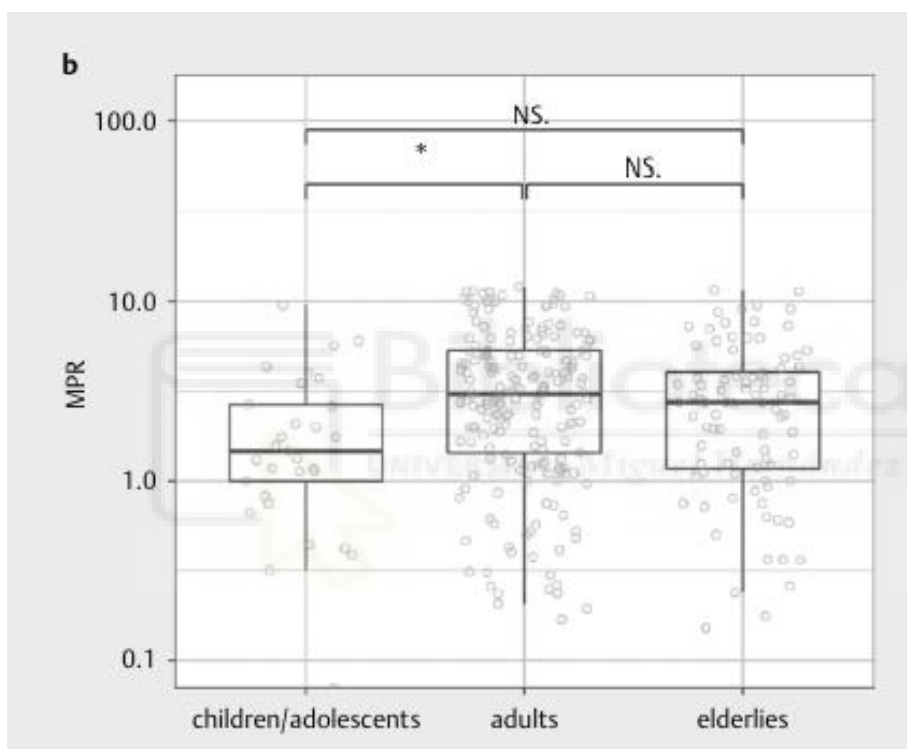


Ilustración 3. MPR de risperidona en niños/adolescentes, adultos y ancianos. Las MPR de risperidona fueron significativamente () menor en niños/adolescentes en comparación con adultos. (Fekete et al., 2021)*

Ancianos

El envejecimiento es un proceso que conlleva un deterioro progresivo en el funcionamiento de varios órganos, incluyendo una disminución de la función renal y hepática, así como cambios en el peso y la distribución del volumen corporal. Además, es común la polimedicación en estos pacientes, ya que suelen padecer de múltiples condiciones médicas y son tratados con varios

medicamentos, lo que aumenta su susceptibilidad a experimentar efectos secundarios^{20, 21}.

Al igual que ocurre con el grupo anterior, la evidencia disponible sobre esta población es limitada debido a la falta de inclusión de pacientes mayores de 65 años en la mayoría de los ensayos clínicos farmacológicos, lo que resulta en una dependencia de datos posteriores a la comercialización. Un estudio reciente utiliza datos de TDM para analizar las concentraciones séricas de antipsicóticos de segunda generación en un hospital de Noruega, durante el periodo de 2000 a 2014. Se analizaron 5343 muestras de pacientes tratados con risperidona y se investigaron el efecto de la edad sobre la concentración ajustada a la dosis de risperidona y de su metabolito 9-OH-RIS por separado. En comparación con una persona de 40 años, la concentración plasmática de risperidona era un 44,2 % mayor a la edad de 70 años, un 81,4 % mayor a la edad de 80 años y un 141 % mayor a la edad de 90 años, tal y como se muestra en la Tabla 7¹⁵.

Fármaco	Género	Concentraciones séricas ajustadas a la dosis			
		Edad 40 años	Edad 70 años (cambio porcentual desde los 40 años)	Edad 80 años (cambio porcentual desde los 40 años)	Edad 90 años (cambio porcentual desde los 40 años)
Risperidona	Masculino	17,6	25,3 (+44,2%)	31,9 (+81,4%)	42,3 (+141%)

	Femenino	20,9	30,1 (+44,2%)	37,8 (+81,4%)	50,3 (+141%)
--	-----------------	------	------------------	------------------	-----------------

Tabla 7. Concentraciones séricas ajustadas a dosis en (nmol/l) /(mg/d) según edades 40, 70, 80 y 90 años y según sexo para risperidona. Los números entre paréntesis representan el aumento porcentual de la concentración a la edad de 40 años en el mismo sexo

De manera similar, un análisis de regresión lineal encontró que a medida que aumenta la edad, las concentraciones séricas ajustadas por dosis de risperidona adquiere los valores más altos en las personas de edad avanzada. Con cada año adicional de edad, estas concentraciones aumentaron en aproximadamente 0.053 (ng/ml) /(mg/día). La principal explicación de esta tendencia es que el aclaramiento renal tanto de risperidona como de 9-OH-RIS en pacientes de edad avanzada disminuyó y las vidas medias de eliminación se prolongaron¹⁹.

Sexo

Las diferencias de género pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinamia, por lo que se deben tener en cuenta estos factores al diseñar tratamientos farmacológicos y al evaluar la seguridad y eficacia de los fármacos en hombres y mujeres. Las mujeres tienden a tener un menor peso corporal y una mayor proporción de grasa corporal (18-25%) en comparación con los hombres (12-18%). Esto puede influir en la distribución de un fármaco en el cuerpo, provocando que la misma dosis de fármacos lipofílicos en mujeres puede tener un volumen de distribución más amplio, un inicio de acción más rápido y una duración de acción más prolongada²².

En el caso concreto de la risperidona, son varios los estudios que muestran variación en las concentraciones plasmáticas en hombres y mujeres, incluso después de ajustar por la dosis diaria.

En un estudio reciente, los valores de las concentraciones séricas de risperidona 9-OH-RIS mostraron que los niveles séricos en las mujeres ($45,65 \pm 25,95$ ng/mL) eran aproximadamente un 15% más altos que los de los hombres ($39,74 \pm 24,82$ ng/mL). Tras las correcciones de dosis diarias, la diferencia seguía siendo significativa ($8,42 \pm 3,97$ (ng/ml) /(mg/día) para los hombres y $7,35 \pm 3,73$ (ng/ml) /(mg/día) para las mujeres¹³. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otro estudio también demuestra que el género influyó en las concentraciones ajustadas por dosis, ya que las mujeres a las que se les administró risperidona tenían niveles plasmáticos un 18,7% más altos que los hombres (Ilustración 4)¹⁵.

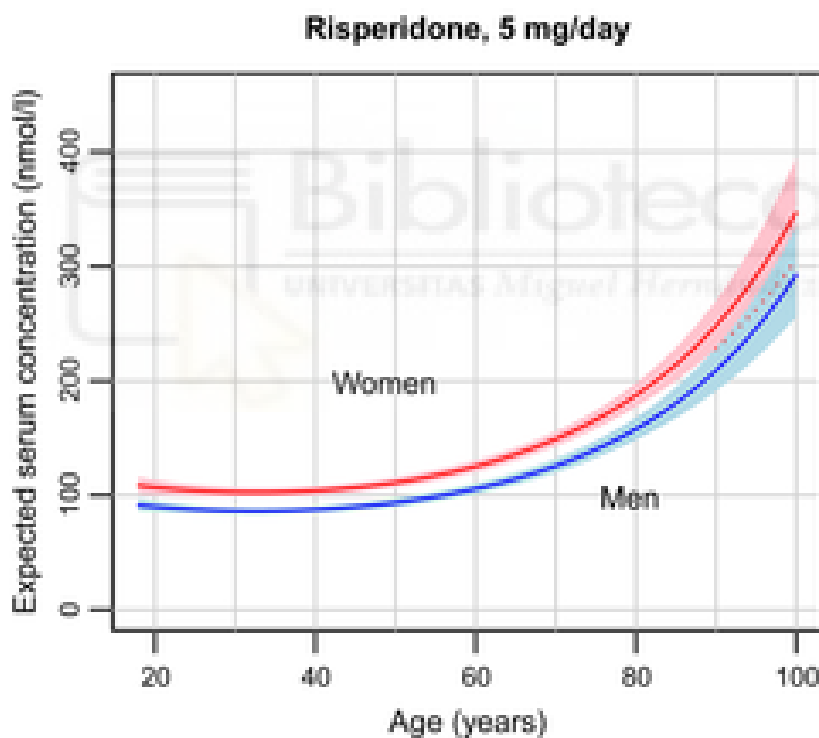


Ilustración 4. Concentraciones séricas esperadas de risperidona más metabolito activo en mujeres y hombres en relación con la edad. Las áreas sombreadas representan intervalos de confianza del 95%. La dosis diaria utilizada son 5mg.

Por último, en el estudio de Fekete et al., 2021, se observó que las mujeres mostraron concentraciones ajustadas por dosis de risperidona 1.633 (ng/ml) /(mg/día) más altas en comparación con los hombres. Sin embargo, las

diferencias de género sólo estuvieron presentes en adultos y ancianos, pero no en niños/adolescentes, tal y como se puede observar en la Ilustración 5¹⁹.

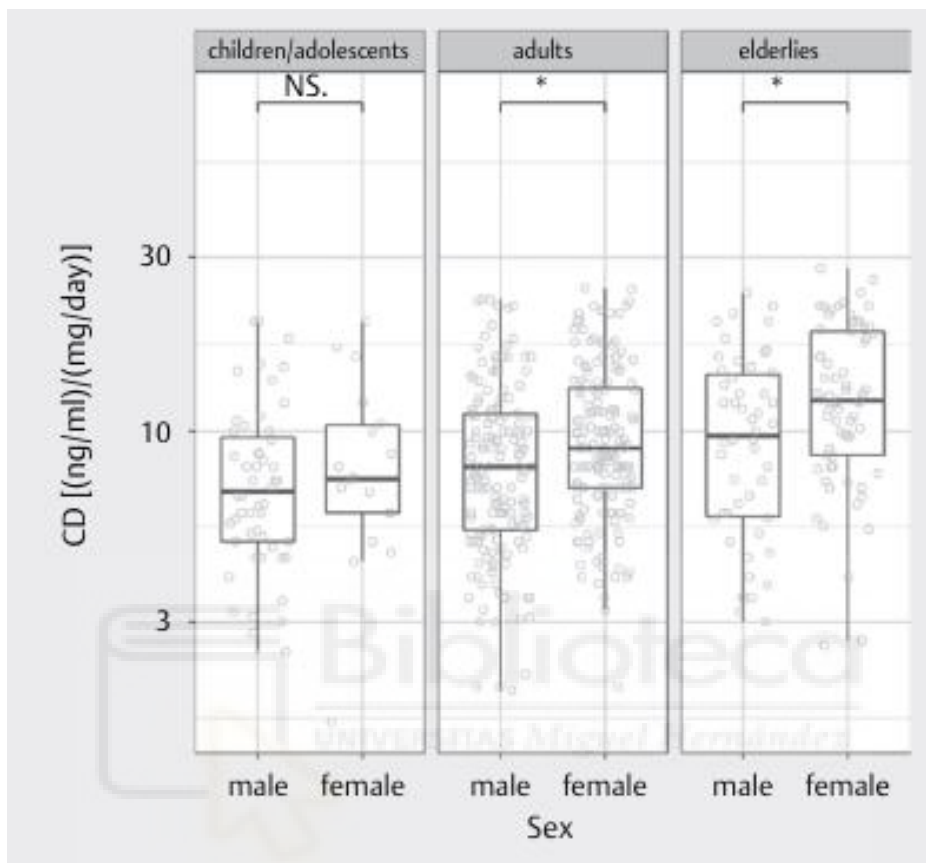


Ilustración 5. Las concentraciones ajustadas por dosis de las fracciones activas de risperidona se asociaron con la edad y el sexo en modelos de regresión lineal (Fekete et al., 2021).

Interacciones

Interacciones entre fármacos

Es común que los pacientes reciban múltiples medicamentos debido a enfermedades médicas concurrentes o a la necesidad de tratamiento con varios psicotrópicos. En estos casos, pueden aparecer interacciones farmacológicas potencialmente significativas, especialmente cuando se combinan inhibidores o inductores de enzimas que metabolizan fármacos con compuestos que son metabolizados por esas enzimas. En el caso particular de la risperidona, se sabe que la principal vía metabólica es a nivel hepático, a través del citocromo

CYP2D6. Otras isoenzimas también participan en su metabolismo, aunque en menor medida, como por ejemplo el citocromo CYP3A4⁶.

Existe evidencia clara sobre las interacciones farmacológicas en tratamientos psicotrónicos, pero nos centraremos en los casos de la coadministración de risperidona con inductores o inhibidores enzimáticos. Son varios los estudios que demuestran que la medicación concomitante de un inhibidor de CYP2D6 tiene una influencia significativa en las concentraciones plasmáticas de risperidona (aumentan), así como en las del metabolito activo 9-OH-RIS (disminuyen)¹⁶.

Más concretamente, un estudio presenta datos detallados sobre las concentraciones plasmáticas de risperidona y sus metabolitos en pacientes con esquizofrenia que están recibiendo tratamiento con diferentes combinaciones de antipsicóticos. Los pacientes se dividen en 6 grupos según el tratamiento adicional que estén recibiendo: Clorproetixeno, levomepromazina, melperona, pipamperona y protipendilo. Los principales hallazgos que destacar son que la administración conjunta de levomepromazina y melperona, que son inhibidores del citocromo CYP2D6, aumenta considerablemente las concentraciones plasmáticas de risperidona, al ser un fármaco que se metaboliza mayoritariamente a través del sistema enzimático CYP2D6. En el caso de la pipamperona, las diferencias no son tan pronunciadas como en el caso anterior. Por último, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de risperidona entre los pacientes tratados con clorproetixeno y protipendilo. Esto sugiere que estos fármacos pueden ser una opción de tratamiento más segura en términos de interacciones farmacocinéticas; de hecho, están recomendados en el tratamiento para la agitación y/o el insomnio en pacientes con esquizofrenia¹¹.

Otro estudio aborda varios aspectos relacionados con los resultados obtenidos en el análisis de las muestras de 399 pacientes psiquiátricos ambulatorios tratados con risperidona. Uno de los aspectos que se examinan son el efecto de las medicaciones concomitantes en las concentraciones séricas de risperidona y se observa que la fluvoxamina aumenta significativamente estas

concentraciones por encima del rango de referencia establecido, posiblemente debido a su efecto inhibitor de los citocromos CYP2D6 y CYP3A4¹³.

Hábito tabáquico

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco ejercen un efecto inductor sobre la actividad de ciertas isoenzimas del citocromo P450, lo cual puede provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de sustratos de estas enzimas. Principalmente induce la isoenzima CYP1A2 y en menor medida las isoenzimas CYP3A4, CYP2E1 y CYP2B6. En el caso concreto de la risperidona, interesa el CYP3A4 ya que es la que afecta directamente en su metabolismo.

Un estudio (Schoretsanitis et al., 2017) se centró en investigar las diferencias en los patrones farmacocinéticos de risperidona entre fumadores y no fumadores, así como entre diferentes niveles de consumo de tabaco.

En primer lugar, se encontró que los fumadores recibieron dosis diarias significativamente más altas de risperidona (4,59 mg/día) en comparación con los no fumadores (4,10 mg/día). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas ajustadas por dosis de la risperidona y su metabolito activo, 9-OH-RIS, fueron significativamente más bajas en los fumadores {1 [(ng/mL) / (mg/día)] y 4,25 [(ng/mL) / (mg/día)], respectivamente} en comparación con los no fumadores {1,06 [(ng/mL) / (mg/día)] y 4,75 [(ng/mL) / (mg/día)], respectivamente}. Este hallazgo sugiere que, a pesar de recibir dosis más altas, los fumadores parecen metabolizar la risperidona de manera más eficiente, lo que resulta en concentraciones plasmáticas más bajas del fármaco y sus metabolitos activos. Además, se observó que estas diferencias persistían incluso después de controlar los factores demográficos como la edad y el género.

El estudio también exploró las diferencias entre fumadores leves (<20 cigarrillos/día) y severos (≥ 20 cigarrillos/día), y encontró que los fumadores leves mostraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas ajustadas por dosis de 9-OH-RIS en comparación con los no fumadores, mientras que no se observaron diferencias significativas entre los fumadores

severos y los no fumadores. Esto sugiere que el nivel de consumo de tabaco puede influir en los patrones farmacocinéticos de la risperidona de manera diferente¹².

Otras condiciones médicas que podrían influir en la farmacocinética

Las insuficiencias renal y hepática son probablemente las afecciones clínicas más comunes y estudiadas que afectan a la exposición a los medicamentos. También las enfermedades sistémicas pueden modificar los parámetros farmacocinéticos. Se debe de conocer muy bien cómo afectan estas condiciones a la farmacocinética para una correcta interpretación de los niveles séricos de fármaco para evitar ajustes de dosis no justificados y posiblemente dañinos.

Uno de los resultados obtenidos tras la revisión ha sido es el de un caso clínico de un paciente de 56 años con esquizofrenia que había sido tratado con éxito con risperidona oral a una dosis de 8 mg/día durante muchos años. Sin embargo, el paciente fue admitido en un hospital local debido a malestar general, pérdida de peso inexplicada y elevación de marcadores bioquímicos de inflamación, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) de 98 mm/h y la proteína C reactiva (PCR) de 30 mg/L. La concentración sérica de risperidona + 9-OH-RIS ingreso estaba dentro del rango terapéutico, pero aumentó significativamente durante la primera semana de hospitalización, alcanzando un pico de 405 nmol/L. Aunque no se observaron efectos adversos, la dosis de risperidona se redujo de 8 mg/día a 2 mg/día en respuesta al aumento de la concentración sérica. Sin embargo, después de esta reducción de dosis, el estado mental del paciente empeoró notablemente, mostrando signos de fracaso del tratamiento, como agitación, aumento de la suspicacia y hostilidad, así como cambios de comportamiento consistentes con alucinaciones auditivas.

Se destaca que la inflamación puede provocar cambios importantes en la farmacocinética, como la inducción de la proteína de fase aguda alfa-1 glicoproteína ácida y la supresión de la síntesis de enzimas CYP, lo que puede disminuir el metabolismo de fármacos. El artículo muestra una relación clara entre las concentraciones séricas de α 1-glicoproteína ácida y risperidona + 9-OH-RIS lo que sugiere que el aumento en la unión a α 1-glicoproteína ácida es la

explicación más importante para los niveles elevados del fármaco en suero. Se reconoce que, aunque la concentración sérica total del fármaco aumentó sustancialmente, esto no condujo a un aumento en la concentración de fármaco no unido (libre) y, por lo tanto, tampoco un aumento en los efectos farmacológicos¹⁷.

Conclusión

La revisión sistemática realizada sobre la farmacocinética de la risperidona ha revelado una serie de hallazgos significativos que resaltan la importancia de la TDM en el tratamiento con este principio activo. El objetivo de este estudio fue identificar los parámetros farmacocinéticos de risperidona estrechamente relacionados con la respuesta clínica. Se han identificado múltiples factores que influyen en las concentraciones plasmáticas de la risperidona y su metabolito activo, 9-OH-RIS, incluyendo el hábito tabáquico, la edad, el sexo, las interacciones medicamentosas, las condiciones médicas concomitantes y la falta de adherencia al tratamiento. Además, se ha evidenciado la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento, sugiriendo la necesidad de personalizar las dosis para mejorar la eficacia y reducir la toxicidad asociada.

Sin embargo, también se ha destacado la necesidad de más investigaciones. A pesar de que el rango de referencia terapéutica para la risperidona está ampliamente aceptado, aún no se ha establecido completamente una ventana de concentración terapéutica irrefutable o un rango de referencia basado en datos de TDM para controlar los síntomas psiquiátricos. El hecho de correlacionar las concentraciones del fármaco con los resultados clínicos para establecer un modelo elaborado que nos permita comprender la farmacocinética de la respuesta clínica a un tratamiento con risperidona es una tarea difícil.

No obstante, con avances en la investigación y la tecnología, estamos más cerca que nunca de establecer modelos poblacionales precisos que tengan en cuenta la variabilidad en la respuesta a este medicamento. Estos modelos permitirán calcular dosis personalizadas de risperidona, optimizando así la eficacia del tratamiento y reduciendo al mínimo los riesgos asociados.

Bibliografía

1. Esquizofrenia [Internet]. Who.int. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Tasa de población con discapacidad que tiene diagnosticadas determinadas enfermedades crónicas según la enfermedad por CCAA y sexo [Internet]. INE. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p418/a2008/hogares/p02/modulo1/I0/&file=04028.px>
3. La esquizofrenia [Internet]. National Institute of Mental Health (NIMH). [citado el 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia>
4. GUÍA DE UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS [Internet]. Sefh.es. 2021 [citado el 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/neuropsiquiatria/guia-de-utilizacion-de-antipsicoticos>
5. Matsuzaka Y, Kanegae S, Ozawa H. Antipsychotics/Neuroleptics: Definition, Classification, Indications and Differential Indications. En: NeuroPsychopharmacotherapy. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 1689–98.
6. AEMPS-CIMA. FICHA TÉCNICA RISPERIDONA [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69623/69623_ft.pdf
7. Janich C, Friedmann A, Martins de Souza e Silva J, Santos de Oliveira C, Souza LE de, Rujescu D, et al. Risperidone-loaded PLGA–lipid particles with improved release kinetics: Manufacturing and detailed characterization by electron microscopy and nano-CT. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];11(12):665. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835353/>
8. Fernández JMM. M. V. CALVO M. J. GARCÍA [Internet]. Sefh.es. [citado el 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
9. AEMPS. Utilización de medicamentos antipsicóticos en España. Power BI report [Internet]. Powerbi.com. 2021 [citado el 13 de abril de 2024].

Disponible

en:

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaOTNIYzAwYjktMzI5Zi00NDkLWJlZTYtZWV0ZGY4YjJiZTMwliwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQ0tNGViYy05MjQ2LTdkMWNiYjc3MDg5YyIsImMiOiJh9>

10. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2018;51(01/02):9–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-116492>
11. Paulzen M, Schoretsanitis G, Stegmann B, Hiemke C, Gründer G, Schruers KRJ, et al. Pharmacokinetic considerations in antipsychotic augmentation strategies: How to combine risperidone with low-potency antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2017; 76:101–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.002>
12. Schoretsanitis G, Haen E, Stegmann B, Hiemke C, Gründer G, Paulzen M. Effect of smoking on risperidone pharmacokinetics – A multifactorial approach to better predict the influence on drug metabolism. *Schizophr Res* [Internet]. 2017; 185:51–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.016>
13. Guo Z, Chen C, Deng S, Lu H, Ni X, Zhang M, et al. Factors influencing concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in psychiatric outpatients taking immediate-release formulations of risperidone. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2024;39(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hup.2886>
14. Paulzen M, Haen E, Stegmann B, Unterecker S, Hiemke C, Gründer G, et al. Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2017;267(4):325–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-016-0736-z>
15. Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine.

- Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2017;136(5):455–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12794>
16. Taurines R, Fekete S, Preuss-Wiedenhoff A, Warnke A, Wewetzer C, Plener P, et al. Therapeutic drug monitoring in children and adolescents with schizophrenia and other psychotic disorders using risperidone. J Neural Transm (Vienna) [Internet]. 2022;129(5–6):689–701. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-022-02485-6>
17. Helland A, Habib S, Ulvestad L, Spigset O. Systemic inflammation complicates the interpretation of therapeutic drug monitoring of risperidone. J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2018;38(3):263–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000873>
18. Smith RL, Tveito M, Kyllèsø L, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Andreassen OA, et al. Rates of complete nonadherence among atypical antipsychotic drugs: A study using blood samples from 13,217 outpatients with psychotic disorders. Schizophr Res [Internet]. 2021; 228:590–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.025>
19. Fekete S, Scherf-Clavel M, Unterecker S, Egberts K, Gerlach M, Romanos M, et al. Dose-corrected serum concentrations and metabolite to parent compound ratios of venlafaxine and risperidone from childhood to old age. Pharmacopsychiatry [Internet]. 2021;54(03):117–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1302-8108>
20. Gómez Ayala A-E. Paciente anciano. Tratamiento farmacoterapéutico a este segmento de la población. Offarm [Internet]. 2007 [citado el 3 de mayo de 2024];26(11):70–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-offarm-4-articulo-paciente-anciano-tratamiento-farmacoterapeutico-este-13114085>
21. Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2004;58(5):452–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02228.x>
22. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Clin Pharmacol Ther



[Internet]. 1999 [citado el 5 de mayo de 2024];37(11):529–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10584975/>

