

Neurolépticos de segunda generación

Fermina Beramendi Garciandía. Urgencias Extrahospitalarias. Pamplona

Los neurolépticos de segunda generación comúnmente denominados "neurolépticos atípicos" (NL), se comenzaron a utilizar en la década de los noventa para el tratamiento de enfermedades mentales (esquizofrenia o trastorno bipolar entre otros). El término atípico hace referencia a los escasos efectos secundarios extrapiramidales (a diferencia de los neurolépticos clásicos o de primera generación) a dosis antipsicóticas clínicamente eficaces.

Estos escasos síntomas extrapiramidales (que proporcionan un mejor perfil de tolerabilidad clínica) se deben a su afinidad selectiva receptores dopaminérgicos D2 mesolímbicos. También poseen una afinidad por los receptores 5HT2 de la corteza prefrontal que se correlacionaría con su eficacia sobre los síntomas negativos y la mejora del área cognitiva constituyendo el aspecto farmacológico diferencial más notable de los nuevos antipsicóticos. Por otra parte, están dotados de diversos grados de afinidad por los receptores alfa-adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos.

Los fármacos actualmente disponibles incluyen clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y más recientemente paliperidona (el metabolito activo de la risperidona).

Dosificación y ajuste de dosis en el tratamiento con NL atípicos [2]:

	Dosis habitual mg/día	Dosis inicial mg/día	Ajuste de dosis	Dosis máxima diaria oral mg/ día	Observaciones
Clozapina	150-600	25-50	Titular gradualmente Ajuste dosis en ins. hepática y renal	900	La aparición de efectos anticolinérgicos son los más importantes durante el ajuste de dosis
Olanzapina	10-20	5-10	En población geriátrica, iniciar 1.25-2.5mg/ día hasta 5 mg/ día	30	
Quetiapina	150-750 400-800 (liberación prolongada)	50	Población geriátrica iniciar 25 mg/ día Ajuste de dosis en Insuf. hepática	750 800 (liberación prolongada)	sedación excesiva y síntomas anticolinérgicos
Risperidona	2-6	1-2	Población geriátrica: iniciar 0.25-0.5 mg/día Ajuste de dosis en Insuficiencia hepática y renal	8	
Ziprasidona	40-160	40-80	Ajuste en insuficiencia hepática	200	La formulación oral no se metaboliza a nivel renal aunque la im, sí
Paliperidona	6-12	6	Población geriátrica o insuficiencia renal : 3 mg/ día	12	
Aripiprazol	10-15	10-15	no	30	

Farmacocinética

Los neurolépticos atípicos se absorben rápidamente tras su administración por vía oral (esta absorción se puede ver retardada por la utilización de antiácidos y anticolinérgicos). La concentración en plasma alcanza su pico máximo entre una y 10 horas post-ingesta. Presentan un gran volumen de distribución y una alta unión a proteínas plasmáticas. Son altamente lipofílicos y presentan acumulación a nivel cerebral, pulmonar u otros tejidos. Generalmente, se metabolizan a nivel hepático (sistema enzimático P450, lo que explica un gran número de interacciones medicamentosas). No existe correlación entre la dosis en plasma y el efecto terapéutico.

Efectos secundarios de los NL atípicos

- = Ausente; -/+ = Mínimo; + = Leve; ++ = Moderado; +++ = Grave

	↑p eso / D M	Hipercolester olemia	Trastorn os del movimie nto	Hiperprolacti nemia	sedaci ón	Efectos anticolin érgicos	Hipotens ión ortostáti ca	Prolonga ción QT
Clozapina	++ ++	++++	-/+	-/+	+++	+++	+++	+
Olanzapina	++ ++	++++	+	+	+	++	+	+
Quetiapina	++ +	+++	-/+	-/+	++	++	++	+
Risperidona	++ +	+	+++	+++	+	+	+	+
Ziprasidona	-/+	-/+	+	+	+	-	+	++
Paliperidona	++ +	+	+	+	+	-	+	+
Aripiprazol	+	-	+	-	+	-	-	-/+

Síndrome metabólico[2]

Aumento de peso, aparición de diabetes (episodios de cetoacidosis diabética) y dislipemia.

Se han propuesto diversos mecanismos de producción de hiperglucemia: resistencia a la insulina por el aumento de peso que producen, una lesión directa de los islotes pancreáticos o una alteración del sistema simpático que afectaría la regulación de la glucosa y a la liberación de insulina.

La clozapina y la olanzapina tienen un riesgo significativamente mayor que otros antipsicóticos, mientras que el aripiprazol la ziprasidona están asociados con riesgo más bajo.

Efectos anticolinérgicos:

Boca seca o estreñimiento, con menos frecuencia como visión borrosa o retención urinaria, aparición de confusión.

Los antipsicóticos con mayor afinidad por receptores muscarínicos son: clozapina, olanzapina y quetiapina.

Eventos cardiovasculares:

Aumento riesgo cardiovascular en relación a la hipercolesterolemia, aumento de peso y aparición de diabetes mellitus.

Prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes y muerte súbita

Se han descrito casos de muerte súbita en pacientes tratados con neurolépticos de segunda generación (casi el doble que en la población general).

Un intervalo QT corregido (QTc) mayor de 500 ms o un aumento de QTc de 60 ms o más durante el tratamiento antipsicótico indica un riesgo significativo de torsade de pointes:

- Ziprasidona: tiene un riesgo algo mayor de prolongación del intervalo QT que otros neurolépticos, con un incremento promedio de 10 ms en las dosis orales recomendadas más altas.
- Quetiapina: se ha asociado con la prolongación del intervalo QT en casos de sobredosis
- Olanzapina y la risperidona se han asociado con una ligera prolongación del intervalo QT, pero ninguno de ellos presenta una precaución específica sobre este tema.
- Aripiprazol: presenta menor riesgo de prolongación del intervalo QT

Miocarditis y cardiomiopatía:

La clozapina se ha asociado con casos potencialmente fatales de miocarditis y cardiomiopatía. El mecanismo no está claro, pero puede deberse a una reacción de hipersensibilidad al fármaco. Se han notificado casos de miocarditis y cardiomiopatía en relación al tratamiento con quetiapina, risperidona y ziprasidona.

Hipotensión ortostática:

Aparece secundario al bloqueo adrenérgico que producen algunos de estos neurolépticos atípicos. Suele ir acompañada de taquicardia ortostática, es más frecuente en los primeros días de tratamiento o tras aumento de la dosis.

Se observa con más frecuencia en tratamientos con clozapina, quetiapina o paliperidona y menos frecuentemente con olanzapina, risperidona y ziprasidona. Raro con aripiprazol.

Los síntomas son generalmente benignos y autolimitados, pero en algunos casos pueden requerir una disminución en la velocidad de titulación de la dosis, división de la dosis diaria en 2 o 3 tomas o incluso cambio de fármaco.

Trastornos del movimiento:

Efectos secundarios extrapiramidales (distonias, acatisia)

Es la diferencia determinante entre los antipsicóticos de 2ª generación y sus antecesores antipsicóticos de primera generación.

La risperidona conlleva el mayor riesgo de aparición de síntomas extrapiramidales (8-25 % en adultos), especialmente a dosis superiores a 4 mg/día. También se observa un riesgo elevado con aripiprazol y paliperidona.

Discinesia tardía

El riesgo de discinesia tardía aumenta con la edad, la duración del tratamiento y el desarrollo previo de algún síntoma extrapiramidal. Existe evidencia de que el riesgo de discinesia tardía puede ser similar a la prevalencia de efectos extrapiramidales, por lo que el tratamiento con risperidona, paliperidona y aripiprazol pueden conllevar un riesgo algo mayor y un menor riesgo con el tratamiento con quetiapina y clozapina.

Convulsiones: en general, los neurolépticos atípicos aumentan el riesgo de convulsiones. Hay poca evidencia de que sean epileptógenos per se, sino más bien parecen disminuir el umbral de convulsiones en individuos ya predispuestos. La clozapina presenta un 3 % de la incidencia anual global de convulsiones, el más alto de todos los neurolépticos atípicos.

Hiperprolactinemia: Las consecuencias clínicas de los niveles elevados de prolactina incluyen ginecomastia, galactorrea, trastornos menstruales, disfunción sexual e infertilidad. La risperidona y la paliperidona están asociados con niveles altos de prolactina. La risperidona también se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de adenoma hipofisario (0,5 por 1000 pacientes) en comparación con otros antipsicóticos.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM) Es rara pero potencialmente fatal y constituye una emergencia médica. No se han demostrado diferencias significativas en el riesgo de síndrome neuroléptico maligno entre los nuevos antipsicóticos. El factor predictivo más importante en su aparición, es un episodio previo de síndrome neuroléptico maligno.

Sedación Todos estos fármacos son antagonistas del receptor histamínico 5H2 y por lo tanto tienen potencial para causar somnolencia. Al igual que con otras somnolencias inducidas por antihistamínicos, el efecto es más severo al principio del tratamiento y se desarrolla tolerancia en pocos días. Este efecto es más importante con la clozapina y la quetiapina. Los que menos sedación y somnolencia producen son el aripiprazol la paliperidona y la risperidona. En el caso del aripiprazol, se han descrito casos de insomnio (alrededor del triple de los que padecen somnolencia).

Otros:

Caídas: especialmente importante en la población geriátrica. Probablemente secundario a hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos (visión borrosa, inestabilidad) y somnolencia. La FDA emitió una advertencia a este respecto en 2017 por un aumento de incidencia de fractura de cadera en pacientes tratados con estos fármacos.

Agranulocitosis: especialmente importante en pacientes tratados con clozapina aunque también se han documentado casos en pacientes tratados con risperidona, paliperidona o quetiapina.

Síndrome de hipersensibilidad: se han registrado reacciones alérgicas con la mayoría de neurolépticos aunque se han descrito reacciones especialmente graves con ziprasidona.

Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos. Elevación transitoria de transaminasas, ictericia colostásica. Aparición de bezoar gástrico tras sobreingesta de quetiapina.

Sobredosis e intoxicación aguda:

En caso de sobredosis, los neurolépticos atípicos, suele causar síntomas leves o moderados e incluso no producirlos. Aunque el número de intoxicaciones por sobredosis ha aumentado en los últimos años, la mortalidad sigue siendo baja.

En general, no se puede establecer una dosis tóxica para estos antipsicóticos ya los síntomas varían según:

El *tipo* de antipsicótico

La *cointoxicación* con otros productos (drogas, alcohol, interacciones...)

Edad del paciente: los niños son más sensibles a los efectos de estos fármacos.

Tiempo de exposición: los pacientes no habituados son más sensibles a estos fármacos.

El cuadro clínico más frecuente de presentación consiste en:

- Mareo, hipotensión ortostática, taquicardia, priapismo, miosis y congestión nasal → bloqueo α 1adrenérgico
- Depresión del SNC, letargia → bloqueo receptores histamina
- Agitación, alucinaciones, midriasis, retención urinaria, estreñimiento → efecto anticolinérgico

Fármacos	Dosis mínima recomendada para hospitalización		Tratamiento crónico con antipsicóticos
	<12 años	>12 años	
Clozapina	50mg	62.5mg	5 veces la dosis horaria de su tratamiento
Olanzapina	10 mg	25 mg	
Quetiapina	100 mg	125 mg	
Risperidona	1 mg	5 mg	

- Algunos síntomas aparecen con más frecuencia dependiendo del fármaco causante de la intoxicación. Por ejemplo, la sobreingesta de quetiapina parece causar más depresión respiratoria que el resto de antipsicóticos de segunda generación (ver capítulo específico).
- La aparición de *síntomas extrapiramidales o síndrome neuroléptico maligno* son infrecuentes en adulto aunque pueden ser la forma de presentación de una intoxicación aguda en niños.
- El diagnóstico se fundamenta en la historia y en la clínica.
- No existe ningún test para confirmar la intoxicación por antipsicótico de segunda generación. Los análisis cuantitativos en sangre (niveles séricos del fármaco) no se utilizan en el contexto de la intoxicación ya que no se correlacionan con los síntomas ni nos deben guiar el tratamiento. La intoxicación por quetiapina puede producir falso positivo para antidepresivos tricíclicos.

CLOZAPINA: CLOZABRAIN® Comp. 50 mg, CLOZAPINA® FARMALIDER Susp. oral 50 mg/ml, LEPONEX® Comprimido 25 mg, LEPONEX® Comprimido 100 mg, NEMEA® Comp. 100 mg, NEMEA® Comp. 200 mg, NEMEA® Comp. 25 mg)

Mecanismo de acción: La clozapina es un derivado tricíclico de dibenzodiazepina. También actúa como antagonista adrenérgico, colinérgico, histaminérgico y serotoninérgico.

Dosis terapéutica:

Adultos: Iniciar la administración de 12.5 mg (medio comprimido de 25 mg) una o dos veces al día, seguido de uno o dos comprimidos de 25 mg el segundo día. Si se tolera bien, puede aumentarse lentamente la dosis diaria incrementado de 25 ó 50 mg hasta alcanzar una dosis de con 300-450 mg/ día en un plazo de dos o tres semanas.

Uso en ancianos: Es recomendable iniciar el tratamiento particularmente con dosis bajas (2.5 mg como dosis única al primer día de tratamiento) e ir aumentando la dosis gradualmente a razón de 25 mg/ día.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la clozapina en pacientes pediátricos.

Dosis tóxica: Con el fin de obtener un beneficio terapéutico completo, algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas hasta 900 mg/ día, con dosis superiores a 450 mg/ día debe tenerse presente la posibilidad de que aumente la incidencia de reacciones adversas (sobre todo convulsiones). En población pediátrica se han descrito complicaciones severas tras la ingesta de 50 mg de clozapina.

Cuadro clínico de la intoxicación/efectos adversos: (ver intoxicación por NL atípicos)

- **Efectos anticolinérgicos:** Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, sialorrea).
- **Efectos cardiovasculares:** hipotensión ortostática (especialmente con aumentos rápidos de la dosis). Utilizar con precaución en presencia de condiciones predisponentes para episodios hipotensores (por ejemplo, hipovolemia, medicación antihipertensiva concurrente).
- **Miocarditis y miocardiopatía.** Los signos y síntomas pueden incluir dolor torácico, taquicardia, palpitaciones, disnea, fiebre, síntomas gripales, hipotensión, cambios en el ECG, eosinofilia y / o proteína C reactiva elevada. Esta complicación pueden ocurrir en cualquier período durante el tratamiento con clozapina; aunque, típicamente, la miocarditis se presenta dentro de los primeros 2 meses y miocardiopatía después de 8 semanas de tratamiento.
- **Eosinofilia:** recuento de eosinófilos > 700 / mcL, ocurre normalmente en el primer mes de tratamiento. Evaluar los signos o síntomas de reacciones sistémicas (aparición de erupciones u otros síntomas alérgicos) o miocarditis.
- **Tromboembolismo pulmonar:** el tratamiento prolongado con clozapina produce positividad para anticoagulante lúpico circulante. No hay recomendaciones específicas a este respecto.
- **Hepatotoxicidad:** Se ha descrito hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática, necrosis hepática y hepatitis.
- **Convulsiones:** son dependientes de la dosis. Se recomienda precaución en pacientes con riesgo de convulsiones, incluyendo aquellos con antecedentes de convulsiones, pacientes ancianos,

traumatismo craneal, daño cerebral, alcoholismo o terapia concurrente con medicamentos que pueden reducir el umbral epileptógeno.

- **Neutropenia:** definida como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 / mL. Se recomienda un recuento de neutrófilos basal $\geq 1,500$ / mL antes de iniciar el tratamiento. El riesgo es mayor dentro de las primeras 18 semanas de tratamiento. Interrumpir el tratamiento con clozapina ante fiebre de origen desconocido (temperatura de 38.5 ° C o mayor) hasta obtener un nivel de neutrófilos.

Bibliografía

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/5A05D6/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/BFEFDB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument

OLANZAPINA: ZYPREXA® (comprimidos recubiertos, bucodispersables, solución para inyección) 2,5 mg, 5 mg , 7,5 mg, 10 mg , 15 mg , 20 mg; ZALASTA® (comprimidos, bucodispersables) 2,5 mg, 5 mg , 7,5 mg, 10 mg , 15 mg , 20 mg;

Mecanismo de acción: La olanzapina es un antipsicótico de la segunda generación de tienobenzodiazepina que muestra un potente antagonismo de los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos y alfa-1 adrenérgicos. La olanzapina muestra un antagonismo moderado de receptores muscarínicos y beta-adrenérgicos.

Dosis terapéutica:

Adultos: 5 a 20 mg / día por vía oral, 5 a 30 mg / día via intramuscular

Adolescentes de 13-17 años: Dosis: 2,5 a 20 mg / día por vía oral.

Población geriátrica: Dosis: 2,5 a 5 mg / día por vía oral.

Dosis tóxica:

Niños menores de 12 años (no tratados con olanzapina): una dosis de 10 mg es potencialmente tóxica

Niños mayores de 12 años (no tratados con olanzapina): una dosis de más de 25 mg es potencialmente tóxica

Niños tratados con olanzapina que ha ingerido 5 veces su dosis habitual.

Adultos: Toxicidad severa tras la ingesta de 450-600 mg de olanzapina.

Cuadro clínico de la intoxicación/ efectos adversos: (ver intoxicación por NL atípicos):

- **“Agitación/agresividad pese a sedación”:** fluctuaciones del nivel de consciencia acompañado de taquicardia e hiper/hipotensión.
- **Sistema nervioso central:** somnolencia (dependiente de la dosis), reacciones extrapiramidales (dependiente de la dosis), acatisia, mareos, cefalea, fatiga (también dependiente de la dosis)
- **Hiperglucemia:** cetoacidosis, coma hiperosmolar. La olanzapina puede tener una mayor asociación con hiperglucemia que otros antipsicóticos atípicos.
- **Efectos cerebrovasculares:** existe un aumento de incidencia de efectos cerebrovasculares (por ejemplo, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular), incluyendo muertes, en

pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia. Los factores de riesgo que pudieron predisponer a estos pacientes a un aumento de mortalidad incluyen: edad (>65 años), disfagia, sedación, malnutrición, comorbilidad y uso concomitante de benzodiazepinas.

Alta domiciliaria:

- Niños menores de 12 años con ingesta no intencional de 10 mg o menos y asintomáticos.
- Niños de 12 años o mayores con ingesta no intencional de 25 mg o menos y con sedación leve.
- Pacientes en tratamiento crónico con olanzapina que hayan tomado menos de 5 veces la dosis indicada (dosis no diaria).
- Pacientes que no han desarrollado signos o síntomas más de 6 horas después de la ingestión (tienen poca probabilidad de desarrollar toxicidad).

Criterios de observación:

- Cualquier paciente con una ingesta deliberada de olanzapina debe ser valorado por psiquiatría
- Niños menores de 12 años con ingesta no intencional de más de 10 mg
- Niños de 12 años o mayores una ingestión involuntaria de más de 25 mg de olanzapina
- Pacientes en tratamiento crónico con olanzapina que hayan tomado 5 veces o más la dosis indicada (no dosis diaria)
- Pacientes que han desarrollado signos o síntomas (vigilancia mínima 6 horas).

Bibliografía

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/47EC9F/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evi56&contentSetId=51#indepthpanelprint

QUETIAPINA: SEROQUEL® Comp. recub. con película 25,100,200,300 mg; SEROQUEL PROLONG® Comp. de liberación prolongada 50, 150,200,300,400 mg

Mecanismo de acción: La quetiapina es un antagonista del receptor de la serotonina 5-HT₂ y tiene efectos antagonistas menores sobre los receptores de dopamina D₂. En sobredosis, la quetiapina tiene también efectos antimuscarinérgicos, antihistamínicos y antiadrenérgicos.

Dosis terapéutica:

Adultos: una dosis inicial de 25 mg dos veces al día, con incrementos en la dosis diaria total de 25-50 mg hasta una dosis que oscila entre 300 a 400 mg/ dosis. La dosis diaria máxima es de 800 mg.

Pediatría: 10 a 17 años: El rango de dosificación recomendado de 400 a 600 mg / día.

Población geriátrica: iniciar el tratamiento con dosis de 25 mg/día. Incrementar hasta alcanzar una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Dosis tóxica:

Niños menores de 12 años (no tratados con quetiapina): más de 100 mg es potencialmente tóxica.

Niños mayores de 12 años (no tratados con quetiapina): más de 125 mg es potencialmente tóxica.

Niños con tratamiento crónico con quetiapina que ha ingerido 5 veces su dosis habitual (no dosis diaria).

Adulto: no está bien establecido porque la experiencia relativa a las sobredosis de quetiapina ha sido limitada (se han descrito muertes tras ingesta de 10.8 g).

Cuadro clínico de la intoxicación/ efectos adversos: (ver intoxicación por NL atípicos)

- **Sedación:** En la sobredosis por quetiapina predominan los efectos sedativos. Valorar la posibilidad de coingesta de otros tóxicos. Si depresión importante de SNC, valorar aislamiento de vía aérea.
- **Efectos anticolinérgicos:** Puede causar efectos anticolinérgicos (estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, retención urinaria, sialorrea).
- **Hipotensión ortostática:** por bloqueo adrenérgico.
- **Priapismo** puede resultar después de una sobredosis de quetiapina debido al bloqueo alfa-adrenérgico. Se necesita valoración urológica urgente. Importante valorar posibles coingestas de fármacos o drogas puedan estar contribuyendo al priapismo.
- **Convulsiones, mioclonías.**

Alta domiciliaria

- Niños menores de 12 años con ingesta no intencional de 100 mg o menos y sedación leve.
- Niños de 12 años o mayores con ingesta no intencional de 125 mg o menos y con sedación leve.
- Pacientes en tratamiento crónico con quetiapina que hayan tomado menos de 5 veces la dosis indicada (dosis no diaria).
- Pacientes que no han desarrollado signos o síntomas más de 6 horas después de la ingestión (tienen poca probabilidad de desarrollar toxicidad).

Criterios de observación:

- Cualquier paciente con una ingesta deliberada de quetiapina debe ser valorado por psiquiatría
- Niños menores de 12 años con ingesta no intencional de más de 100 mg
- Niños de 12 años o mayores una ingestión involuntaria de más de 125 mg de quetiapina
- Pacientes en tratamiento crónico con quetiapina que hayan tomado 5 veces o más la dosis indicada (no dosis diaria).
- Pacientes que han desarrollado signos o síntomas (vigilancia mínima 6 horas) .

Bibliografía :

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/E51B07/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/2F4DB1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument

RISPERIDONA: RISPERDAL® Comp. recub. con película 1,3,6 mg; RISPERDAL® Sol. oral 1 mg/ml; RISPERDAL CONSTA® 25 mg, 37,5 mg, 50 mg; RISPERDAL FLAS® 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Mecanismo de acción: Es un antagonista monoaminérgico selectivo con gran afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂. Se une también a los receptores adrenérgicos alfa₁ no posee afinidad por los receptores colinérgicos.

Dosis terapéutica:

Adultos: Oral: Inicialmente 2 mg diarios en 1 a 2 dosis aumentando hasta un rango de dosificación recomendado de 4 a 8 mg al día. Las dosis diarias > 6 mg no parecen conferir ningún beneficio adicional. Dosis de mantenimiento recomendada: 2 a 8 mg al día. Intramuscular: Inicialmente 25 mg cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 2 semanas.

Pediatría: Iniciar con una dosis de 0,5 mg una vez al día. Posteriormente ajustar hasta alcanzar la dosis recomendada de 3 mg/día (para niños > 40 kgr)

Población geriátrica: dosis inicial de 0,5 mg/2 veces por día.

Dosis tóxica

Niños menores de 12 años (no tratados con risperidona): la ingesta de 1 mgr es potencialmente tóxica.

Niños mayores de 12 años (tratados con risperidona): la ingesta de 5 veces su dosis habitual (no la dosis total diaria) es potencialmente tóxica.

Adulto: no está bien establecido (aunque se recomienda vigilancia con la ingesta de 5 veces la dosis habitual) .Se ha descrito prolongación de QT con dosis > 60 mgr ; rabiomiolisis con dosis > 90 mgr y con dosis superiores > 200 mgr, cuadro de arritmias cardiacas graves y síntomas extrapiramidales.

Cuadro clínico de la intoxicación/ efectos adversos: (ver intoxicación general por NL atípicos)

- Comunes a dosis terapéuticas: Nauseas, diarrea, estreñimiento, pancreatitis, mareo, somnolencia , **hipotensión ortostática** (acompañada de taquicardia) y manifestaciones extrapiramidales .
- **Sedación** y síntomas extrapiramidales: síntomas comunes en cuadros de toxicidad leve y moderada. Si depresión importante de SNC, valorar aislamiento de vía aérea.
- **Toxicidad severa:** Prolongación del intervalo QTc, convulsiones y coma.
- **Síndrome neuroléptico maligno.**

Alta domiciliaria:

- Niños menores de 12 años con ingesta no intencional de 1 mgr o menos y asintomáticos o con sedación superficial.
- Niños de 12 años o mayores con ingesta no intencional de 5 mg o menos y que presentan un cuadro de sedación leve.
- Pacientes en tratamiento crónico con risperidona y que no hayan experimentado sintomatología 6 horas después de la ingesta.

Criterios de observación:

- Cualquier paciente con una ingesta deliberada de risperidona
- Niños menores de 12 años con ingesta no intencional de más de 1 mg
- Niños de 12 años o mayores una ingestión involuntaria de más de 5 mg de risperidona
- Pacientes en tratamiento crónico con risperidona que hayan tomado 5 veces o más la dosis indicada (no la dosis diaria)
- Pacientes que han desarrollado signos o síntomas (vigilancia mínima 6 horas).

Bibliografía:http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/39897A/ND_PR/ev evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/AF3E79/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.I ntermediateToDocumentLink?docId=3097&contentSetId=57&title=RISPERIDONE&servicesTitle=RISPER

ZIPRASIDONA: ZELDOX® Cáps. dura 20,40,60,80 mg; ZELDOX® Polvo y disolv. para sol. iny. 20 mg/ml

Mecanismo de acción; El clorhidrato de ziprasidona es un agente psicotrópico con antagonismo para receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos y potente antagonismo alfa-1 adrenérgicos.

Dosis terapéutica:

Oral:

- Adulto: iniciar con dosis de 20-40 mgr dos veces al día hasta dosis de 80 mgr/ dosis (120 a 160 mg / día)
- Pediatría: *10 a 17 años, menos de 45 kg:* iniciar dosis 20 mgr / día hasta dosis de mantenimiento 40-80 mgr / día *10 a 17 años, 45 kg o más:* iniciar dosis 20 mgr/ dosis una dosis objetivo de 120 a 160 mg / día.

Intramuscular (indicada para el control rápido de la agitación en pacientes con esquizofrenia, cuando el tratamiento por vía oral no es apropiado, durante un máximo de 3 días consecutivos). Alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en el transcurso de 30- 60 minutos.

- Adulto: 10 mg cada 2 horas o 20 mg cada 4 hasta una dosis máxima de 40 mg/diarios.
- Pediatría: No indicado en pacientes pediátricos.

Dosis tóxica

Niños menores de 12 años (no tratados con ziprasidona): más de 80 mg es potencialmente tóxica.

Niños mayores de 12 años (no tratados con ziprasidona): más de 100 mg es potencialmente tóxica.

Niños con tratamiento crónico con ziprasidona que ha ingerido 5 veces su dosis habitual (no dosis diaria).

Adulto: No está bien establecido. Se han descrito casos de torsade de pointes con ingestas superiores a 6 gramos

Cuadro clínico de la intoxicación/ efectos adversos: (ver intoxicación por NL atípicos)

- **Efectos anticolinérgicos:** boca seca, visión borrosa, estreñimiento
- **Alteraciones gastrointestinales:** dispepsia, náuseas y vómitos (5-20%)
- **Efectos secundarios extrapiramidales;** hipertensión, distonía, discinesia, hipocinesia y temblor.
- **Reacciones cutáneas (5 %):** urticaria
- **Prolongación del intervalo QTc:** El principal problema de seguridad asociado a Ziprasidona es la prolongación del intervalo QTc. A concentraciones séricas estacionarias, la prolongación media del intervalo QTc es de 5-15 msec mayor que con olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol. Aunque la incidencia de casos de prolongación clínicamente relevante (>500 msec) ha sido baja, el riesgo potencial de arritmias severas (torsades de pointes) lleva a contraindicar su empleo en sujetos con historia de arritmias, prolongación preexistente de intervalo QTc, IC descompensada o en tratamiento con otros fármacos que también prolongan el QTc.

Precaución en el uso de ziprasidona en:

- Prolongación conocida del intervalo QT; Síndrome congénito de intervalo QT prolongado; Arritmias tratadas con medicamentos antiarrítmicos de clase IA y III; Tratamiento concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT
- Infarto agudo de miocardio reciente.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.

Bibliografía

INFORME DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTO PARA LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Fecha: 24/04/08 Acta 3/08 ZIPRASIDONA Vía oral: Esquizofrenia; Episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar. Hospital universitario de Móstoles

ARIPIPRAZOL: ABILIFY® Comp. 10 mg; 15 mg; 30 mg; 5 mg; ABILIFY® Sol. iny. 7,5 mg/ml; 1 mg/ml; ABILIFY MAINTENA® Polvo y disolv. susp. liberación prolongada 300 mg; 400 mg; ADEXYL Comp. 10 mg; 15 mg; 5 mg; ARIPIPRAZOL FLAS Comp. bucodispersable 10 mg; 15 mg

Mecanismo de acción: Agonista parcial de receptores D2 de dopamina y 5-HT_{1a} de serotonina y antagonista de receptores 5-HT_{2a} de serotonina.

Sobredosificación / toxicidad: No bien establecida.

Adultos Los signos y síntomas de potencial importancia clínica observados incluyeron: letargia, aumento de la presión sanguínea, somnolencia, taquicardia, náuseas, vómitos, y diarrea

Niños: Los signos y síntomas médicos potencialmente graves notificados incluyeron somnolencia, pérdida del conocimiento transitorio y síntomas extrapiramidales.

Cuadro clínico de la intoxicación/ efectos adversos: (ver intoxicación general por NL atípicos)

- **Sistema nervioso central:** cefalea, síntomas extrapiramidales, somnolencia, acatisia (dosis dependiente) fatiga (dosis dependiente), sedación (dosis dependiente)
- Aumento de peso, aumento del colesterol total (aumento de LDL y reducción de HDL); aumento de glucemia
- Náuseas (≤15%), vómitos, estreñimiento
- **Síndrome serotoninérgico:** en pacientes en tratamiento con aripiprazol, especialmente en casos de tratamiento concomitante con otros medicamentos serotoninérgicos como ISRS/IRSN, o con fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de aripiprazol

Interacciones farmacológicas:

Debido al antagonismo del receptor α 1-adrenérgico, se pueden potenciar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Aripiprazol presenta múltiples interacciones medicamentosas con fármacos que se metabolizan involucrando los enzimas CYP2D6 y CYP3A4

- Quinidina y otros inhibidores de CYP2D6 (fluoxetina o paroxetina) : reducir la dosis a la mitad
- Ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A4: reducir la dosis a la mitad

Manejo de la intoxicación (ver "Tratamiento general de la intoxicación por neurolépticos atípicos"): Carbón activado (50 g) administrado una hora después de una sobreingesta de aripiprazol, disminuyó la C_{max} en 41 % esto sugiere que el carbón puede ser eficaz en el tratamiento de la sobredosis.

Bibliografía:

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/7EB54F/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/829268/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument

PALIPERIDONA: INVEGA® 3 mg ,6 mg, 9 mg

Mecanismo de acción; La paliperidona (9-hidroxi-risperidona) es el principal metabolito activo de la risperidona. Se une a receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D₂, bloquea receptores adrenérgicos alfa₁ y en menor medida, los receptores histaminérgicos H₁ y los adrenérgicos alfa₂.

Dosis terapéutica:

Adultos: la dosis recomendada de la paliperidona es de 6 mg por vía oral una vez al día por la mañana. La dosis podrá ajustarse según evaluación clínica en un rango de 3-12 mg/día

Pediatría: 12 a 17 años, menos de 51 kg: iniciar dosis 3 mg/día hasta dosis de mantenimiento 3-6 mg/día *12 a 17 años, 51 kg o más:* iniciar dosis 3 mg/dosis, una dosis objetivo de 3-12 mg / día.

Dosis tóxica: no bien establecida

Cuadro clínico de la intoxicación/ efectos adversos: (ver intoxicación por NL atípicos)

- **Hipotensión ortostática:** más frecuentemente al inicio de tratamiento o con aumentos de dosis.
- **Alteración termorregulación:** precaución ante exposición a temperaturas extremas, realización de ejercicio extenuante o deshidratación.
- **Hiperglucemia**
- **Efectos secundarios extrapiramidales;** acatisia.

Alta domiciliaria:

- Pacientes en tratamiento crónico con paliperidona con sobreingesta accidental de 1 ó 2 dosis extra y asintomáticos.

Criterios de observación:

- Cualquier paciente con una ingesta deliberada de paliperidona.
- Pacientes con ingesta de formulaciones retardadas deben ser vigilados al menos 24 horas por riesgo de toxicidad tardía.

Bibliografía :

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/918D91/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/377928/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument

Tratamiento general de la intoxicación por neurolépticos atípicos:

El tratamiento es sintomático

Medidas generales:

-*Monitorización de constantes:* tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura, frecuencia respiratoria y saturación periférica de O₂

-*Monitor de ECG:* el hallazgo más frecuente es la taquicardia sinusal aunque no son infrecuentes alteraciones en la repolarización (dosis-dependientes): QTc alargado; depresión ST; aplanamiento T.

-**Glucemia** para descartar hipoglucemia en paciente con alteración del nivel de consciencia.

-*Oxigenoterapia:* ventimask, mascarilla reservorio o si bajo nivel de consciencia, puede ser necesaria la intubación orotraqueal (IOT).

Valorar IOT ante: persistente disminución del nivel de consciencia, insuficiencia respiratoria grave, taquipnea, inestabilidad hemodinámica y toxicidad cardiaca grave.

-*Sueroterapia:* Canalizar 2 vías de calibre grueso, considerar el uso de una vía venosa central. Se recomienda fluidoterapia a un ritmo inicial de 2000- 3000 ml / 24horas. Si la hipotensión no responde a los líquidos intravenosos, deberemos iniciar perfusión alfa adrenérgicos, adrenalina o noradrenalina. No se recomienda el uso de catecolaminas con actividad β - adrenérgica (dopamina) ya que puede empeorar la hipotensión.

-*Analítica general con equilibrio ácido-base y electrolitos.*

-Vaciamiento gástrico mediante sonda aspiración o lavado gástrico: no se recomienda la descontaminación si bajo nivel de consciencia y/o convulsiones.

-*Carbón activado (25- 50 gramos)* administrado en dosis única. Dada la posible acción anticolinérgica de alguno de ellos, recomendamos descontaminar hasta 6 horas después de la ingesta.

-*No están indicadas las técnicas de depuración extrarrenal* ni diuresis forzada por el amplio volumen de distribución de estos fármacos y alta unión a proteínas plásmáticas.

Tratamiento sintomático de las complicaciones:

-**Control de la agitación y la confusión** con benzodiazepinas (midazolam 0.1-0.2 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa).

También estaría justificado el uso de *fisostigmina* siendo la principal indicación la afectación anticolinérgica grave de SNC (agitación, delirio, alucinaciones, coma).

DOSIS: iv en bolus lentos de 1 mg (media ampolla) en 1 min, repetibles cada 5 min hasta obtener respuesta (máximo 8 mg); si se obtiene respuesta, se pueden administrar nuevos bolus y/o una perfusión continua de unos 2 mg/hora si reaparecen los síntomas.

La fisostigmina está contraindicada en pacientes bradicárdicos, hipotensos o con trastornos de conducción en el ECG. Requiere estrecha vigilancia neurológica ya que puede provocar convulsiones.

-**Manejo de las convulsiones** con benzodiazepinas ev, barbitúricos o propofol si las convulsiones persisten o se repiten. Aislamiento de la vía aérea si es preciso.

-**Síndrome neuroléptico maligno**, ver tratamiento específico.

-**Síntomas extrapiramidales:** Disonía inducida por fármacos tratar con biperideno (Akineton[®]) en dosis de 5 mg por vía endovenosa, lenta. Repetir en intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 20 mgr.

- **Alteraciones cardiovasculares [3]:**

- **Torsades de pointes** Administrar sulfato magnésico por vía iv: 1,5 g de sulfato de magnesio diluido en 100 ml de SSF en 10 minutos. Posteriormente se puede continuar en perfusión 10 mg/

min. Monitorización de K sérico > 4 mEq/l (aportar ClK disuelto en los sueros y por vía iv, hasta que el potasio sérico se sitúe entre 4 y 5 mEq/L).

- **Prolongación del QRS (> 0,10 seg).** Bicarbonato 1/6 M 500 mL cada 6 horas, que puede ir repitiendo hasta que el trastorno se corrija, el pH supere 7,55, el sodio plasmático supere los 150 mEq/L, la PVC ascienda por encima de 15 cm H₂O o aparezcan signos de edema pulmonar.

Cálculo del déficit de bicarbonato sódico:

Según valores gasométricos:

Cálculo del déficit de CO₃ H⁻: (CO₃ H⁻ normal - CO₃ H⁻ medido) x kg x 0,4.

En la 1ª hora: administrar la mitad del déficit de bicarbonato calculado en, al menos, 30 minutos de infusión.

En las siguientes 6 - 12 h: administrar la mitad de la dosis administrada con anterioridad.

Efectos secundarios de una intensa alcalinización intensiva: hipopotasemia, hipernatremia, edema pulmonar y edema cerebral.

- **Taquicardia ventricular:** El bicarbonato de sodio generalmente es la terapia de primera línea para el ensanchamiento del QRS y las arritmias ventriculares. Administrar de 1 a 2 mEq /kg en unos 60 minutos. Posteriormente control según gasometría (repetir según sea necesario para mantener el pH sanguíneo entre 7,45 y 7,55)
En pacientes que no responden al bicarbonato, considere el uso de lidocaína (se debe evitar uso de amiodarona, propafenona y flecainida) .
- **Bloqueo AV de primer grado:** mantener observación
- **Bloqueo AV de segundo o tercer grado:** alcalinización con bicarbonato 1/6 molar. Si no hay respuesta, utilizar isoproterenol (1 µg/min) y/o marcapasos (bloqueo AV completo, el Mobitz II y la bradicardia sintomática refractaria).
- **Aplanamiento o inversión de la onda T:** Observación.
Es muy frecuente y poco grave, pero obliga a mantener la observación porque es un signo de impregnación farmacológica del miocardio.
- **Prolongación del QT:** Observación. Si se prolonga el QT con aparición de bradicardia por debajo de 60 lpm añadir atropina, isoproterenol o un marcapasos.
- **Parada cardíaca:** Obliga a una reanimación prolongada según las medidas habituales, incluyendo una perfusión rápida de En situaciones de PCR: Bolo inicial IV de 1 mEq/kg. Dosis posteriores según gasometría

Uso de emulsión lipídica (ELI): basada en varias revisiones sistemáticas, las siguientes recomendaciones son específicas para ciertos antipsicóticos:

- I. En paro cardíaco: recomendación neutral.
- II. En toxicidad potencialmente mortal: no se sugiere como tratamiento de primera línea.
- III. En toxicidad no mortal: no se sugiere como tratamiento de primera línea.

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

- Parada cardiaca refractaria a medidas convencionales: ELI al 20 % 100 ml en bolus (en 1 minuto) . Repetir, si persiste parada cardiaca, cada 3 minutos hasta un máximo de 5 veces. Si se recupera de la PC pero presenta arritmias, inestabilidad hemodinámica o shock.
- Shock refractario a medidas convencionales: ELI al 20 % 100 ml en bolo. Si sigue refractario, ELI al 20 % 500 ml en 1 hora (que se puede repetir si sigue refractario).

NO sobrepasar en ningún caso los 1500 ml de dosis total acumulada de ELI

Bibliografía

[1]Monitorización de niveles plasma de antipsicóticos atípicos ;VERDURA VIZCAINO, Ernesto Jose; BALLESTEROS SANZ, Daniel ; SANZ-FUENTENEbro, Javier.. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. [online]. 2012, vol.32, n.115, pp.499-519. ISSN 2340-2733. <http://dx.doi.org/10.4321/S0211-57352012000300005>

[2]Second generation (atypical) antipsychotic medication poisoning;Authors: Raffi Kapitanyan, MD, Mark Su, MD, MPHSection Editors: Stephen J Traub, MD, Michele M Burns, MD, MPH; Deputy Editor: Jonathan Grayzel, MD, FAAEM. UpToDate® www.uptodate.com ©2017

[3]Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un Servicio de Urgencias. Santiago Nogué Xarau. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona

GENERAL:

-Atypical antipsychotic medication poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management.Cobaugh DJ, Erdman AR, Booze LL, Scharman EJ, Christianson G, Manoguerra AS, Caravati EM, Chyka PA, Woolf AD, Nelson LS, Troutman WG.Clin Toxicol (Phila). 2007 Dec;45(8):918-42.PMID: 18163235