

Rosó Duñó Ambrós^{a,b}
Joan Carles Oliva Morera^c,
María Luisa Iglesias-Lepine^d
Diego Palao Vidal^{a,b}
José Antonio Monreal Ortiz^{a,b}
Javier Labad Arias^{a,b}

Eficacia y seguridad del haloperidol intranasal en una Unidad de Agudos: estudio piloto en pacientes esquizofrénicos con leve-moderada agitación

^a Servei de Salut Mental, Parc Taulí Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERSAM

^b Unitat de Neurociència Traslacional, Parc Taulí Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell (Barcelona)

^c Unitat d'Estadística i Avaluació, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell. (Barcelona)

^d Servicio de Urgencias. Hospital Nuestra Señora de los Reyes. Valverde (El Hierro)

RESUMEN

Objetivo. Estudiar la eficacia y seguridad de la administración de 5 mg de haloperidol intranasal en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, con leve o moderada agitación, ingresados en una unidad de agudos de psiquiatría.

Método. Diseño: Estudio piloto de ensayo clínico, fase IV, con evaluador ciego, unicéntrico, aleatorizado y controlado de grupos paralelos, comparando la administración intranasal con la intramuscular. Sujetos: 16 pacientes; 7 administración intranasal y 9 administración intramuscular. Medidas de eficacia: Escala de Síntomas Positivas y Negativos-Componente Excitación (PANSS-EC); Escala de Impresión Clínica Global (CGI). Medidas de seguridad: Cambios en el ECG registrados 5 minutos pretratamiento y 5 minutos postratamiento.

Resultados. La administración intranasal mostró mayor rapidez de acción en comparación con la intramuscular en la PANSS-EC ($p = 0,042$) y la CGI ($p = 0,041$) a los 10 minutos de la administración, con similar eficacia a los 20, 30 y 60 minutos. Sin diferencias significativas en el QTc basal y postratamiento.

Conclusión. El haloperidol intranasal fue una alternativa rápida, efectiva y bien tolerada para reducir la agitación leve-moderada en estos pacientes.

Palabras clave. Haloperidol intranasal, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, agitación psicomotriz, emergencia.

Actas Esp Psiquiatr 2021;49(5):205-10 | ISSN: 1578-2735

Correspondencia del autor:

Rosó Duñó Ambrós. E-mail: rduno@tauli.cat.

Dirección Postal: c/Parc Taulí, 1. Sabadell, 0282. Barcelona. España.

Teléfono: 937 231 010. Fax: 937234657

EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL HALOPERIDOL IN AN ACUTE PSYCHIATRY UNIT: A PILOT STUDY ON SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH MILD-MODEDATE AGITATION

ABSTRACT

Aim. To study the efficacy and safety of intranasal administration of 5mg haloperidol on mild-moderate agitated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in an acute psychiatry unit setting.

Method. Design: Pilot study of clinical trial, phase IV, open-label, observer-blind, single-center, randomized a haloperidol-controlled trial comparing intranasal with intramuscular administration. Subjects: 16 patients; 7 intranasal administration, and 9 intramuscular administration. Efficacy measurement: Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC); Clinical Global Impressions-Improvement Scale (CGI). Safety measurement: Changes in the ECG registered 5 minutes pre-treatment and 5 minutes post-treatment.

Results. Intranasal administration showed more quick action compared with intramuscular on the PANSS-EC ($p=0.042$) and CGI ($p=0.041$) 10 minutes after administration, with similar efficacy up to 20, 30, and 60 minutes. There were no significant differences between QTc baseline and post-treatment.

Conclusion. Intranasal haloperidol was a rapid, effective, and well-tolerated alternative for reducing acute mild-moderate agitation.

Key words. Intranasal haloperidol, schizophrenia, schizoaffective disorder, psychomotor agitation, emergency.

INTRODUCCIÓN

La agitación psicomotriz, en los pacientes psiquiátricos, es una emergencia. Se considera un estado de hiperactividad cognitiva y motora caracterizada por excitabilidad, irritabilidad e inquietud psicomotriz, que puede conducir a la agresión verbal y física. Por encima del 10 % de las intervenciones psiquiátricas son debidas a la agitación psicomotriz, siendo particularmente prevalentes en los pacientes con esquizofrenia (11 %). Un apropiado manejo de la misma puede reducir el riesgo a una escalada hacia la agresión y la violencia¹.

El manejo del paciente agitado asociado al síndrome psicótico, ingresado en una unidad de agudos, debería ser preferiblemente con los fármacos antipsicóticos, cuya vía de administración e inicio de acción fuesen rápidos, eficaces y seguros. El haloperidol es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de la agitación en los pacientes psiquiátricos². Es un antipsicótico de primera generación, de la clase de las butirofenonas, ampliamente usado para tratar la agitación por la vía intramuscular (IM) y recomendado en las guías clínicas internacionales^{3,4}. A pesar de que el tiempo de inicio del efecto terapéutico por la vía IM es inferior al de la formulación oral, puede ser lo suficientemente prolongado como para condicionar la escalada hacia un empeoramiento de los síntomas de la agitación⁵.

La vía intranasal (IN) ha sido útil en el ámbito de emergencias para sedar a pacientes agitados con fármacos como el midazolam o la ketamina⁶. Esta vía puede ser una alternativa a tener en cuenta por las siguientes razones: evita el dolor y el estrés emocional de la inserción de la aguja, en la rapidez de acción por su rápida absorción al ser la cavidad nasal ampliamente vascularizada y cuyo tracto olfatorio conduce directamente al sistema nervioso central, y al evitar la metabolización del primer paso hepático. Miller y colaboradores⁵ publicaron un estudio piloto con 4 voluntarios sanos sobre la farmacocinética del haloperidol después de la administración IN, comparada con la intravenosa (IV) y IM. Cada sujeto recibió 2,5 mg haloperidol por cada una de las vías de forma aleatoria. El pico de concentración máximo fue a los 15 minutos después de la administración IN e IV y de 37,5 minutos después de la IM, lo que demuestra que la absorción IN es rápida, con niveles en plasma clínicamente relevantes [9,8 ng/mL (IN), 8,4 ng/mL (IM), 23,3 (IV); rango terapéutico 5-15 ng/mL].

Nuestro objetivo es estudiar la eficacia y seguridad de la administración de 5 mg de haloperidol IN en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, con leve o moderada agitación ingresados en una unidad de agudos de psiquiatría. Se hipotetiza que la vía IN será más efectiva en cuanto al tiempo de inicio de la sedación e igual de segura que la vía IM.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio piloto, ensayo clínico fase IV, controlado, unicéntrico y aleatorizado (por bloques permutables de tamaño variable) de grupos paralelos con evaluador ciego. Durante los años 2016-2017 se reclutó la muestra, en la cual se incluyeron adultos de entre 18 a 65 años con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (DSMV)⁷ ingresados en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del Hospital Parc Taulí, en estado de agitación psicomotriz en los que estuviera indicado el tratamiento con un antipsicótico por vía IM. Todos firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes con patología médica comórbida agudizada y otros diagnósticos psiquiátricos, excepto el trastorno por uso de cannabis, así como aquellos en los que se hubiera administrado un antipsicótico depot durante el último mes. No se administró la última dosis de los psicofármacos prescritos durante el ingreso, para objetivar el efecto del haloperidol y evitar las posibles interacciones farmacológicas. Se evaluaron los pacientes durante los 60 minutos posteriores al episodio de agitación y de la administración del fármaco: 16 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 9 recibieron 5 mg de haloperidol vía IM y los 7 restantes 5 mg de haloperidol por vía IN. Se utilizó la solución inyectable de haloperidol 5 mg/mL. Se aplicó un difusor a la jeringuilla estándar de 5 mL para la administración IN. Para dicha administración, el paciente debía estar en la cama en posición decúbito supino con el cabezal inclinado a 45 grados. Se le pedía inspirar en el momento en que se aplicaba el difusor en la nariz y se administraba el haloperidol.

La eficacia clínica fue medida a través de cambios clínicos a los 10, 20, 30 y 60 minutos frente al basal previamente a la administración del tratamiento (es decir, la resta de las puntuaciones basales respecto de las puntuaciones obtenidas a los 10, 20, 30 y 60 minutos) del Factor Excitación de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos-Componente Excitación (PANSS-EC)⁸ y de la Escala de Impresión Clínica Global (CGI)⁹. La Escala PANSS-EC⁸ está compuesta por 5 ítems: excitación, hostilidad, tensión motora, falta de cooperación y pobre control de impulsos. El Factor Excitación corresponde a la suma de cada uno de los ítems. Cada ítem puntúa del 1 (ausente), 2 (mínima), 3 (leve), 4 (moderada), 5 (moderadamente grave), 6 (grave) al 7 (gravemente severa), correspondiendo clínicamente una puntuación media, superior o igual a 20 a la agitación severa. Se evaluó de la Escala CGI la gravedad de la enfermedad, la cual consta de un único ítem, cuyos valores van desde el 0 (no evaluado) al 7 (extremadamente enfermo). La seguridad se evaluó a través de los cambios en las siguientes constantes vitales, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial a los 10, 20, 30 y 60 minutos frente al basal. Asimismo, con los cambios en el ECG registrados a los 5 minutos previos y a los 5 minutos después de la administración del tratamiento.

Se aplicó para el análisis estadístico el test U de Mann Whitney para las variables no paramétricas y el test T de Student para las variables paramétricas, con una significación $p < 0,05$. El ensayo clínico fue aprobado por el Comité Ético del hospital y se obtuvieron los permisos por parte la Agencia Española del Medicamento.

RESULTADOS

Los datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con leve-moderada agitación psicomotriz, así como del tratamiento con haloperidol se recogen en la Tabla 1. En la Tabla 2 se describen las puntuaciones de las escalas PANSS-EC y CGI de los pacientes. El haloperidol IN mostró una me-

Tabla 1 Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con agitación psicomotriz y del tratamiento con haloperidol			
	Grupo IM n = 9	Grupo IN n = 7	p-valor
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Edad	39,9 (11,3)	37,6 (13,1)	p = 0,710
Género (Masculino)	7	7	
Estado civil (Soltero)	7	7	
Escolarización (Básica)	8	8	
Laboral (Activo)	3	2	
DATOS CLÍNICOS			
Diagnósticos DSMV			
Esquizofrenia	6	6	
Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar	3	1	
Trastorno por uso de cannabis	4	2	
IMC	26,9 (4,5)	24,3 (4,4)	p = 0,269
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
Antipsicótico atípico	8	4	
Antipsicótico mixto	1	3	
Eutimizantes	2	2	
Benzodiacepinas	7	4	
Anticolinérgico	1	1	
EFICACIA			
Factor Excitación-PANSS-EC	mediana (percentil 25, percentil 75)		
0 min (basal)	17 (15,5; 20,5)	17 (16,0; 22,0)	
Cambios postratamiento			
10 min	1 (-0,5; 6,0)	6 (4,0; 7,0)	p = 0,042*
20 min	5 (3,0; 6,5)	6 (6,0; 11,0)	p = 0,091
30 min	6 (4,0; 6,5)	6 (5,0; 9,0)	p = 0,408
60 min	6 (2,0; 8,0)	6 (5,0; 10,0)	p = 0,470
CGI mediana (percentil 25, percentil 75)			
0 min (basal)	4 (4,0; 5,0)	4 (3,0; 4,5)	p = 1,0
Cambios postratamiento			
10 min	0 (0,0; 1,5)	2 (2,0; 3,0)	p = 0,041*
20 min	2 (1,0; 2,0)	3 (2,0; 4,0)	p = 0,106
30 min	2 (1,5; 3,0)	3 (2,0; 4,0)	p = 0,315
60 min	2 (2,0; 3,0)	3 (1,0; 4,0)	p = 1,0
SEGURIDAD			
Frecuencia Cardíaca (latidos/min)			
media (DS)			
0 min (basal)	70 (11,0)	73 (27,8)	p = 0,094
Cambios postratamiento			
10 min	-0,5 (10,3)	0,0 (7,1)	p = 0,921
20 min	-2,5 (9,5)	3,3 (7,3)	p = 0,236
30 min	-1,7 (9,5)	2,7 (10,1)	p = 0,418
60 min	-1,2 (16,1)	3,7 (5,6)	p = 0,491
Tensión arterial (mmHg)			
media (DS)			
0 min TAS	116,8 (12,5)	117,2 (11,3)	p = 0,953
(basal) TAD	73,1 (9,3)	72,2 (7,0)	p = 0,823
Cambios postratamiento			
10 min TAS	-0,1 (10,5)	2,0 (5,3)	p = 0,662
TAD	-1,0 (6,2)	-4,2 (4,8)	p = 0,320
20 min TAS	4,4 (7,5)	-1,8 (8,0)	p = 0,144
TAD	-1,7 (3,2)	-0,2 (6,0)	p = 0,535
30 min TAS	4,1 (11,5)	3,5 (5,7)	p = 0,906
TAD	-0,2 (13,1)	0,3 (3,1)	p = 0,984
60 min TAS	1,4 (11,8)	0,5 (3,3)	p = 0,854
TAD	-4,9 (8,8)	-0,5 (5,3)	p = 0,297
ECG QTc (mm/s)			
media (DS)			
Basal	385 (27,8)	385 (27,8)	
Cambios postratamiento	-6,5 (-49,7; 3)	-19 (-48; 1)	p = 0,463

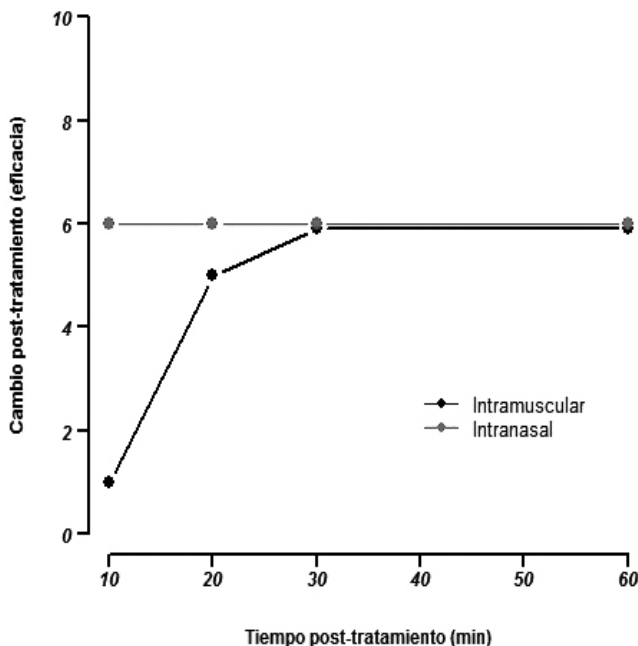
IM: Grupo Intramuscular; IN: Grupo Intranasal; IMC: Índice de Masa Corporal; PANSS-EC: Escala de Síntomas Positivos y Negativos-Componente Excitación; CGI: Escala de Impresión Clínica Global; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica.

Tabla 2 Puntuaciones de las Escalas PANSS-EC y CGI de los pacientes con agitación psicomotriz

PANSS-EC		Excitación	Hostilidad	Tensión Motora	Falta Cooperación	Pobre Control Impulsos	Factor Excitación	CGI
Basal	IM	4 (3,0; 4,5)	3 (2,5; 3,5)	4 (4,0; 4,5)	3 (3,0; 3,5)	4 (2,0; 4,5)	17 (15,5; 20,5)	4 (3,0; 4,5)
	IN	4 (4,0; 5,0)	4 (3,0; 4,0)	4 (4,0; 4,0)	3 (2,0; 4,0)	3 (3,0; 4,0)	17 (16,0; 22,0)	4 (4,0; 5,0)
10 min	IM	4 (2,5; 4,0)	3 (2,0; 3,0)	4 (2,5; 4,0)	2 (2,0; 3,5)	3 (2,0; 3,5)	16 (11,0; 18,0)	4 (2,0; 4,0)
	IN	3 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	3 (2,0; 4,0)	2 (2,0; 3,0)	3 (2,0; 3,0)	13 (10,0; 15,0)	2 (1,0; 3,0)
20 min	IM	3 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	3 (2,0; 4,0)	2 (2,0; 2,5)	2 (2,0; 3,5)	12 (10,0; 16,0)	2 (1,0; 3,0)
	IN	2 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 2,0)	10 (10,0; 11,0)	1 (1,0; 2,0)
30 min	IM	2 (2,0; 3,5)	2 (2,0; 3,0)	3 (2,0; 3,5)	2 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	10 (10,0; 16,0)	2 (1,0; 3,0)
	IN	2 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 2,0)	10 (10,0; 13,0)	1 (1,0; 1,0)
60 min	IM	3 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 3,0)	3 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 2,0)	11 (10,0; 12,5)	1 (1,0; 2,0)
	IN	2 (2,0; 3,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 4,0)	2 (2,0; 2,0)	2 (2,0; 3,0)	10 (10,0; 15,0)	1 (1,0; 3,0)

IM: Grupo Intramuscular; IN: Grupo Intranasal; PANSS-EC: Escala de Síntomas Positivos y Negativos-Componente Excitación; Factor Excitación de la PANSS-EC: excitación + hostilidad + tensión motora + falta cooperación + pobre control impulsos; CGI: Escala de Impresión Global.

joría más rápida de la sintomatología (PANSS-EC y CGI), a los 10 minutos respecto de la IM, aunque ambas vías mostraron una respuesta similar en los siguientes intervalos de



PANSS-EC: Escala de Síntomas Positivos y Negativos-Componente Excitación.

Figura 1

La eficacia del tratamiento con haloperidol del grupo IM e IN medida con el Factor Excitación de la Escala PANSS-EC.

tiempo (20, 30 y 60 minutos). La eficacia del tratamiento medida con la PANSS-EC se muestra en la Figura 1. Representa la mejoría de la sintomatología (PANSS-EC) a los 10 minutos por la vía IN respecto de la IM, con respuesta parecida en el resto de intervalos de tiempo en ambas vías de administración. La analítica de sangre realizada al ingreso hospitalario (fórmula leucocitaria, función renal y hepática) estaba dentro de la normalidad. En seis casos se obtuvo positivo el cannabis en la determinación de tóxicos en orina. El tratamiento farmacológico de los pacientes durante el ingreso se muestra en la Tabla 1. Todos los pacientes colaboraron en la administración del haloperidol. Solamente un caso precisó medicación extra (5 mg de haloperidol vía IM) por la persistencia de los síntomas de la agitación. Dos pacientes de los tratados por la vía IN se quejaron de lagrimeo. Se detectó un mínimo ensanchamiento del QTc, no patológico en ambos grupos (se define QT prolongado > 436 ms)¹⁰, siendo superior por la vía IN que por la vía IM, sin diferencias significativas estadísticamente. Sin otros efectos secundarios o sedación excesiva.

DISCUSIÓN

En el presente estudio preliminar, ensayo clínico, se aleatorizó una muestra en dos brazos paralelos de tratamiento (haloperidol IN vs. IM) en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con agitación psicomotriz leve-moderada ingresados en una unidad de agudos. La vía administración IN de haloperidol fue fácil, no invasiva, poco costosa y más segura para los pacientes y el personal sanitario. Mostró también una mayor rapidez de inicio de la sedación en contraste con la vía IM.

Nuestro estudio realizó una detección en fases iniciales de la agitación y una intervención rápida, tranquilizando al paciente sin sedarlo en exceso, objetivo primordial del manejo farmacológico de estos pacientes¹. En consistencia con el estudio de la farmacocinética de haloperidol de Miller y colaboradores⁵, en el cual la vía IN alcanzó una concentración máxima en menor tiempo, equivaldría en nuestro estudio a un inicio presente a los 10 minutos del efecto del haloperidol.

En cuanto a la seguridad del fármaco, se detectaron cambios electrocardiográficos en el QTc postratamiento, superiores por la vía IN que por vía IM, no significativos estadísticamente, ni patológicos en ninguno de los dos casos. El haloperidol, tal y como se especifica en la ficha técnica¹¹ de la presentación inyectable, está indicado únicamente para la administración IM y nunca ha sido aprobado para la IV. Sin embargo, su administración IV es rápida y eficaz para controlar el *delirium* y la agitación grave en pacientes críticos hospitalizados y de forma habitual se utiliza como si fuese de ficha técnica¹¹. En el año 2007, The Food and Drug Administration (FDA) emitió una advertencia de seguridad sobre la indicación de la monitorización mediante electrocardiograma en pacientes tratados con haloperidol endovenoso por el potencial riesgo de presentar prolongación de QTc o de torsades de pointes¹². A lo largo de los años ha existido preocupación sobre estos efectos secundarios cardíacos por los casos publicados. No obstante, la información científica actualizada¹³ identifica un perfil favorable de seguridad del fármaco administrado por esta vía: en la mayoría de los estudios prospectivos el haloperidol IV no causa una mayor prolongación del QT que el placebo y la proporción de estas arritmias cardíacas severas es baja. Recomiendan especial vigilancia en la población de riesgo (pacientes críticos, patología cardíaca concomitante y el uso de otros fármacos que prolongan el QT). Tampoco se ha demostrado que la administración IV de haloperidol se asocie a un mayor riesgo de alteraciones del QTc prolongado con dosis máximas de 20 mg/día o que sea superior el riesgo al de otros antipsicóticos¹³.

La vía IN no está incluida en ficha técnica y no se han informado complicaciones cardíacas con dosis de 2,5 mg⁵. Con los resultados preliminares del presente estudio y atendiendo la evidencia científica¹³, se considera que aquellos pacientes agitados atendidos en el área de urgencias u hospitalizados, el tratamiento con haloperidol IN puede ser una alternativa, estudiando caso por caso los factores de riesgo y la dosis. Aunque queda por confirmar la seguridad y eficacia del haloperidol IN con otros estudios futuros.

Como limitación más importante del estudio es el pequeño tamaño muestral, pero le da fortaleza su homogeneidad y la aleatorización en los dos brazos paralelos de administración del haloperidol.

CONCLUSIÓN

La administración de 5 mg haloperidol vía IN es una alternativa no invasiva, rápida y efectiva en la reducción de la agitación leve-moderada en los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo ingresados en una unidad de agudos. El fármaco fue bien tolerado, pero por el potencial riesgo de los efectos secundarios precisaría precaución en su administración. Confirmar la seguridad y eficacia del haloperidol IN en otros estudios incrementando el tamaño de la muestra.

Conflicto de intereses. Ninguno.

Financiación. El proyecto recibió financiación privada a través de la "16ª Convocatòria de les Beques Taulí de Recerca i Innovació". Institut d'Investigació i Innovació. Hospital Universitari Parc Taulí (2014).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Di Paolo L, et al. Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety?. *Front Psychiatry*. 2013 May 7; 4:26. doi: 10.3389/fpsy.2013.00026.
2. Vieta E, Garriga M, Cardete L, Bernardo M, Lombraña M, Blanch J, et al. Protocol for the management of psychiatric patients with psychomotor agitation. *BMC Psychiatry*. 2017 Sep 8;17(1): 328.doi: 10.1186/s12888-017-1490-0.
3. National Institute for Clinical Excellence. The short term management of disturbed/violent behaviour in inpatient psychiatric settings and emergency departments. Vol. 25, London: NICE; 2005.
4. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 2nd Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 2006.
5. Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP. Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: a pilot pharmacokinetic study. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (7): 875-82.
6. Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2017; 53 (1):38-48.

7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5); 2013
8. Montoya A, Valladares A, Lizán L, San L, Escobar R, Paz S. Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSSEC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:18. doi: 10.1186/1477-7525-9-18.
9. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry*. 2007; 4(7):29-37.
10. Tisdale JE, Kovacs R, Mi D, McCabe GP, Cariera BL, Sharma N, Rosman H. Accuracy of uncorrected versus corrected QT interval for prediction of torsade de pointes associated with intravenous haloperidol. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (2):175-82
11. Ficha técnica de Haloperidol. Acceso: 27/04/2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58345/FT_58345.pdf
12. Information for Healthcare Professionals: Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate). FDA Alert. 9/2007. Acceso: 27/04/2014. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/ucm085203.htm>
13. Beach SR, Gross AF, Hartney KE, Taylor JB, Rundell JR. Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020; 67:42-50. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.08.008.