

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Revista Facultad de Salud - RFS - Julio - Diciembre de 2012;4-2:25-35

REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN LA UNIDAD DE SALUD MENTAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA

Adverse reactions associated to antipsychotics use at the mental health unit of University Hospital in Neiva

Lina María Leiva¹, Luis Alfonso Laverde G.²

Recibido: 13 de noviembre de 2012 – Aceptado: 26 de diciembre de 2012

Resumen

Los trastornos psiquiátricos son enfermedades que se manifiestan con frecuencia en el mundo, en Colombia se estima que el 40% de la población podrá padecer alguno, incrementándose el uso de medicamentos antipsicóticos con sus consecuentes reacciones adversas. Con el objetivo de identificar las reacciones adversas relacionadas con la administración de medicamentos antipsicóticos en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario de Neiva, se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de farmacovigilancia durante el 8 de febrero y el 8 de abril de 2012.

De 118 pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental, 22 (18%) presentaron alguna reacción al medicamento antipsicótico, documentándose en total 39 casos (33%) de reacciones adversas, debido que algunos pacientes presentaron más de una reacción. El haloperidol fue el medicamento que con mayor frecuencia se administró en un 89,7% de los casos, siendo la vía intramuscular la más frecuente (83%) a dosis de 5 mg (79,3%), presentándose el 72,4% de las reacciones adversas durante los 3 primeros días de administración. El 77% del total de casos de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) secundaria a la administración de antipsicóticos corresponden a las denominadas síndromes extrapiramidales, de los cuales la distonía se presentó en el 49% de los casos, principalmente en cara en el 53% de los casos, seguido de la sialorrea con el 10,3%.

El planteamiento de estrategias para el seguimiento y detección de manera oportuna de RAM en aquellos pacientes que reciben antipsicóticos, principalmente haloperidol por vía intramuscular podrían lograr la reducción de estas y mayores complicaciones subsecuentes.

Palabras clave: reacciones adversas a medicamentos, antipsicóticos, farmacovigilancia, haloperidol, desórdenes extrapiramidales.

¹ MD. Epidemiólogo,
Hospital Universitario
de Neiva.

² MD. Epidemiólogo,
Facultad de Salud,
Universidad Surcolombiana.

Correspondencia:
luisalfonso110@hotmail.com

Abstract

Psychiatric disorders are diseases that occur frequently in the world. In Colombia is estimated that 40% of the population may suffer from any of these, which will lead to increasing the use of antipsychotic drugs with its adverse reactions. In order to identify adverse reactions related to the administration of antipsychotic medications in patients hospitalized at the Mental Health Unit of University Hospital in Neiva, it was performed an observational, descriptive and cross-sectional study of pharmacovigilance from February 8 to April 8, 2012.

Twenty two (18%) out of 118 patients hospitalized at the Mental Health Unit, had a reaction to antipsychotic medication, documenting a total of 39 cases (33%) of adverse reactions, since some patients had more than one reaction. Haloperidol was the most common administered drug by 89.7% of cases, being the intramuscular route the most frequent one (83%), a dose of 5 mg (79.3%), showing 72.4% of adverse reactions during the first 3 days of administration. 77% of all cases of adverse reactions to drugs (ARDs) secondary to administration of antipsychotics correspond to the so-called extrapyramidal syndrome from which dystonia appeared by 49% of cases, mainly on face by 53% of cases, followed by sialorrhea by 10.3%.

Implementation of strategies for monitoring and timely detection of ADRs in patients receiving antipsychotics, mainly intramuscular haloperidol could result in reduction of these and subsequent major complications.

Key words: *adverse drug reaction, antipsychotics, pharmacovigilance, haloperidol, extrapyramidal disorders.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades psiquiátricas son un reto y una prioridad para la salud pública: en Colombia, según indica el estudio de Posada del 2003, el 19% de los colombianos padecen trastornos de ansiedad, el 15% de trastornos del estado del ánimo y el 10% de problemas relacionados con el consumo de sustancias; el 40.1% de colombianos ha sufrido un trastorno mental en un determinado momento de su vida, de los cuales una proporción podría cursar con situaciones o elementos psicóticos que ameritan manejo con antipsicóticos^(1,2).

Se considera que en una unidad psiquiátrica, el uso de los antipsicóticos puede llegar a ser del 80%, siendo más frecuente el uso de antipsicóticos atípicos⁽³⁾. Las reacciones adversas relacionadas con el uso de haloperidol se

presentan entre el 39,3%⁽⁴⁾ y el 40,5%⁽⁵⁾. El principal tratamiento farmacológico son los medicamentos antipsicóticos, cuyo mecanismo de acción los separa en 2 grupos: antipsicóticos típicos, los cuales bloquean principalmente los receptores dopaminérgicos cerebrales D₂⁽⁶⁾, y los antipsicóticos atípicos, los cuales además de actuar sobre los receptores dopaminérgicos, también tienen actividad sobre los receptores de H₁, los receptores alfa1-adrenérgicos y los serotoninérgicos 5-HT_{2A}, por lo que este grupo de fármacos presentan menor incidencia de efectos extrapiramidales y una mayor eficacia⁽⁷⁾. La administración de estos medicamentos puede originar múltiples reacciones adversas, definida por la OMS como « una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis,

diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas»⁽⁸⁾. Las principales RAM son las llamadas extrapiramidales, apareciendo en más del 60% de los pacientes e incluyen: distonías (63%)⁽⁹⁾, acatisias (10-20%)⁽¹⁰⁾, efectos parkinsonianos (temblor, rigidez, bradikinesia)⁽¹¹⁾. También se pueden presentar efectos anticolinérgicos (taquicardia, midriasis, íleo, sequedad de mucosas, retención urinaria)⁽¹²⁾, hipotensión, bloqueo en el receptor adrenérgico alfa-1⁽¹³⁾, hipo o hipertermia⁽¹⁴⁾, arritmias ventriculares graves y muerte súbita⁽¹⁵⁾. Se puede presentar galactorrea por aumento de los niveles de prolactina al bloquearse los receptores D2⁽¹⁶⁾. En algunos casos, se puede presentar síndrome neuroléptico maligno⁽¹⁷⁾.

En nuestra región el principal centro de atención de salud para la población con patologías psiquiátricas es la unidad mental del Hospital universitario «Hernando Moncaleano Perdomo», en donde se hace uso de medicamentos antipsicóticos, lo cual motiva la realización de este estudio para identificar las reacciones adversas considerándose que actualmente no existen en la región, investigaciones relacionadas al uso de antipsicóticos y sus reacciones adversas⁽¹⁸⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de farmacovigilancia. La población fueron los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Neiva, tomándose la muestra de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental, entre el 08 de febrero y el 08 de abril de 2012, mayores de 15 años a los cuales se les administró mínimo un medicamento antipsicótico y secundario a esto presentaron algún tipo de reacción adversa. Dicho evento fue constatado y descrito en la historia clínica por el personal asistencial el cual realizó observación continua de los pacientes. Se realizó visita diaria a la unidad, siendo los autores

los encargados de recolectar la información de las historias clínicas, diligenciándose un instrumento realizado con base en la operacionalización de variables para la recolección de los datos. La información fue organizada en el programa de EXCEL versión 2010 e importada al programa SPSS 18 para el respectivo análisis; para las variables de escala numérica se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión; para las variables cualitativas de escala nominal se calcularon los porcentajes. Se ha utilizado el algoritmo de Naranjo para establecer la relación entre la reacción adversa y el medicamento correspondiente⁽¹⁹⁾.

El estudio se realizó previa autorización del comité de ética del Hospital Universitario de Neiva y de la Universidad Surcolombiana. Según la Resolución número 8430 de 1993, artículo 11, se clasifica como investigación sin riesgo debido a que la técnica y el método de investigación fue documental, considerándose la revisión de historias clínicas y aplicación de entrevistas sin que se identifiquen ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Según el artículo 16, parágrafo primero, por tratarse de investigaciones sin riesgo, se exoneró de la obtención del consentimiento informado, pero se solicitó el permiso a la autoridad de la unidad de salud mental acogiéndose a lo estipulado en el parágrafo quinto del mismo artículo.

RESULTADOS

Durante 2 meses, se observaron a los pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental, documentándose aquellos que presentaban una RAM. Los medicamentos antipsicóticos que se emplearon fueron: haloperidol, levomepromazina, clozapina, quetiapina, olanzapina y risperidona (Tablas 1 y 2). Durante este periodo, en total 118 pacientes recibieron algún tipo de antipsicótico, de los cuales 22 pacientes presentaron reacciones adversas, equivalente al 18% de la población total. Entre estos 22

Tabla 1. Frecuencia de uso de medicamentos antipsicóticos típicos

Medicamento antipsicótico típico	Frecuencia de uso
Haloperidol	98%
Levomepromazina	2%
Total	100%

Tabla 2. Frecuencia de uso de medicamentos antipsicóticos atípicos

Medicamento antipsicótico atípico	Frecuencia de uso
Clozapina	65%
Risperidona	20%
Olanzapina	10%
Quetiapina	5%
Total	100%

pacientes, se documentaron 39 casos de Reacciones Adversas durante este periodo, lo que correspondería al 33% de casos sobre el total de la población estudiada, debido a que se observaron casos en que un mismo paciente presentó más de un tipo de reacción adversa, registrándose el caso donde un paciente presentó 3 tipos de reacciones adversas asociadas al uso de haloperidol (acatisia, sialorrea, distonía).

La edad de mayor frecuencia de presentación fue de 15 años en un 13,6%. (Tabla 3). En cuanto a la clasificación por géneros se observó una distribución equitativa encontrándose que de la totalidad, el 50% correspondió al género masculino y el 50% al género femenino (Tabla 4).

La raza mestiza predominó en un 95,5% (Tabla 5), en su mayoría procedentes del área urbana en un 77,3%, de la ciudad de Neiva-Huila el 59,1% (Tabla 6); los estratos socioeconómicos 1 y 2 fueron los de mayor frecuencia con un 45,5% cada uno (Tabla 7).

Tabla 3. Edad en años pacientes con reacciones adversas a antipsicóticos

Edad en años	Frecuencia: 22 casos (100%)
15	3 (13,6%)
19	2 (9,1%)
20	2 (9,1%)
21	2 (9,1%)
16	1 (4,5%)
18	1 (4,5%)
23	1 (4,5%)
24	1 (4,5%)
25	1 (4,5%)
26	1 (4,5%)
32	1 (4,5%)
37	1 (4,5%)
43	1 (4,5%)
44	1 (4,5%)
49	1 (4,5%)
52	1 (4,5%)
68	1 (4,5%)
Total	22 (100%)

Tabla 4. Clasificación por género de los pacientes con reacciones adversas a antipsicóticos.

Género	Frecuencia
Femenino	11 (50%)
Masculino	11 (50%)
Total	22 (100%)

Tabla 5. Distribución por raza de los pacientes con reacciones adversas a antipsicóticos. Hospital universitario de Neiva-Huila.

Raza	Frecuencia
Mestizo	21 (95,5%)
Indígena	1 (4,5%)
Total	22(100%)

Tabla 6. Lugar y área de procedencia de los pacientes con reacciones adversas a antipsicóticos.

Procedencia	Area		Total
	Rural	Urbana	
Campoalegre	0	1	1 (4,5%)
Colombia	0	1	1(4,5%)
Garzón	2	1	3(13,6%)
Gigante	0	1	1(4,5%)
Neiva	1	12	13(59,1)
Saladoblanco	1	0	1(4,5%)
San Andrés Picimbala - Cauca	1	0	1(4,5%)
Yaguará	0	1	1(4,5%)
Total	5(22,7%)	17(77,3%)	22(100%)

Según la clasificación DSM IV para los trastornos mentales, la esquizofrenia fue el antecedente patológico personal que mayor frecuencia de reacciones adversas presentó con el 31,8% (Tabla 8) y el diagnóstico psiquiátrico actual fue el episodio psicótico agudo asociado a esquizofrenia con el 31,8%, al igual que el episodio psicótico agudo secundario a sustancias psicoactivas asociado a farmacodependencia en el 22,3% (Tabla 9).

Tabla 7. Estrato socioeconómico pacientes con reacciones adversas a antipsicóticos. Hospital universitario de Neiva-Huila.

Estrato socioeconómico	Frecuencia
1	10 (45,5%)
2	10 (45,5%)
3	2 (9%)
Total	22(100%)

Tabla 8. Antecedentes patológicos personales de pacientes que presentaron reacciones adversas a antipsicóticos según clasificación DSM IV. Hospital universitario de Neiva-Huila

Antecedentes patológicos personales	Frecuencia
Ninguno	2 (9,1%)
EJE I	
Equizofrenia y otros trastornos psicóticos	7(31,8%)
Trastornos relacionados con sustancias farmacodependencia	5(22,7%)
EJE II	
Trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia, retraso mental	2(9,1%)
Trastornos del estado de ánimo	
<i>Trastorno afectivo bipolar.</i>	3(13,6%)
<i>Trastorno depresivo</i>	1(4,5%)
EJE III	
Trastornos mentales debido a enfermedad médica.	
<i>Epilepsia</i>	2(9,1%)
Total	22(100%)

Del total de reacciones adversas presentadas, el haloperidol fue el medicamento de mayor frecuencia en un 89,7% de los casos, por vía intramuscular en el 83%, a dosis de 5 mg en el 79,3%. El 72,4% de las reacciones adversas asociadas a la administración de haloperidol por vía intramuscular se produjeron dentro de los 3 primeros días de administración, de los cuales el 24,1% de los casos se presentaron durante las primeras 24 hrs. Se encontró que en el 40% de las reacciones adversas presentadas, el haloperidol por vía intramuscular se administró en conjunto con la clozapina por vía oral, mientras que en el 34,2% de los casos el haloperidol por vía intramuscular no se administró asociado a otro antipsicótico. Seguido del haloperidol, se encontraron RAM relacionadas con la administración de clozapina y risperidona en el 7,7% y 2,6% de los casos respectivamente, las dos administradas por vía oral, ninguna de las dos relacionadas con alteraciones del movimiento (Tabla 10).

Tomando los 39 casos de RAM presentados en el periodo del estudio, el 87% se pueden determinar como RAM probable y tan solo el 5% como dudosas según el Algoritmo de Naranjo. Cabe aclarar que al ser este un estudio

solo observacional descriptivo, ciertos criterios de esta escala no se podían determinar al no haber intervención, como suspensión del medicamento, administración de placebo o demostrar presencia del medicamento en concentraciones tóxicas en fluidos corporales, por lo que a estas categorías se asignaba el valor 0, quedando la mayoría de las RAM observadas como probable (Tabla 11).

Algunos pacientes recibían otros tratamientos concomitantes a los antipsicóticos por patologías secundarias o relacionadas. Algunos de ellos, como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y el litio, pueden originar interacción medicamentosa con los antipsicóticos, disminuyendo su metabolismo conllevando al aumento de los niveles de estos últimos u originando sinergismo, favoreciendo así la aparición de RAM, aunque no es objetivo de este estudio establecer las posibles interacciones.

El 77% del total de casos de RAM secundaria a la administración de antipsicóticos corresponden a las denominadas extrapiramidales; de éstas, se encontró que las más frecuentes fueron la distonía con el 49% de los casos (53% se presentaron en la

Tabla 9. Diagnóstico psiquiátrico actual en pacientes con reacciones adversas a antipsicóticos. Hospital universitario de Neiva-Huila.

	Diagnóstico psiquiátrico actual	Frecuencia
EJE I	Equizofrenia y otros trastornos psicóticos esquizofrenia	7(31,8%)
	Trastornos relacionados con sustancias farmacodependencia	5(22,7%)
EJE II	Trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia <i>Retraso mental</i>	2(9,1%)
	Trastornos del estado de ánimo <i>Trastorno afectivo bipolar</i>	5(22,7%)
	<i>Trastorno depresivo</i>	1(4,5%)
EJE III	Trastornos mentales debido a enfermedad médica epilepsia	2(9,1%)
	Total	22(100%)

Tabla 10. Descripción de los antipsicóticos relacionados con casos de reacciones adversas

Haloperidol	Total casos de RAM 35 (89,7%)
Vía de administración observada en aparición de RAM:	
Intramuscular	29 (83%)
Oral	6 (17%)
Dosis por vía Intramuscular observada en aparición de RAM :	
5mg	23 (79,3%)
10mg	4 (13,7%)
15mg	2 (7%)
Dosis por vía Oral observada en aparición de RAM:	
30mg	4 (66,6%)
Indeterminado	2 (33,4%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía Intramuscular:	
2°-3° día	14 (48,3%)
4°-30° día	8 (27,6%)
12<24hrs	6 (20,7%)
<12 hrs	1 (3,4%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía Oral:	
25 días	2 (33,33%)
53 días	2 (33,33%)
4 años	2 (33,33%)
Antipsicótico asociado:	
Clozapina oral	14 (40%)
Ninguno	12 (34,2%)
Levomepromazina	5 (14,3%)
Olanzapina	2 (5,7%)
Quetiapina	2 (5,7%)
Clozapina	Total casos de RAM 3 (7,7%)
Vía de administración observada en aparición de RAM:	
Oral	3 (100%)
Dosis observada en aparición de RAM:	
100 mg	2 (66,66%)
400 mg	1 (33,33%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía oral:	
1-5 días	2 (66,66%)
< 20 días	1 (33,33%)
Antipsicótico asociado	
Haloperidol intramuscular	1 (100%)
Tipo de reacción adversa:	
Estreñimiento	1 (33,3%)
Sialorrea	1 (33,3%)
Hiperactividad sexual fem.	1 (33,3%)

Continuación Tabla 10.

Risperidona	Total casos RAM 1 (2,6%)
Vía de administración observada en aparición de RAM: Oral	1 (100%)
Dosis observada en aparición de RAM: 2 mg	1 (100%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía oral: 11 días	1 (100%)
Antipsicótico asociado: Clozapina oral	1 (100%)
Tipo de reacción adversa: Estreñimiento	1 (100%)

Tabla 11. Tabla de las reacciones adversas según atribución de causalidad según algoritmo de Naranjo y col.

RAM	Número de casos	RAM definitiva	RAM probable	RAM posible	RAM dudosa
Distonía	19		19		
Sialorrea	4		3	1	
Acatisia	4		4		
Bradícinia	3		3		
Estreñimiento	3			1	2
Discinesias tardías	2		2		
Temblor de reposo	1		1		
Parkinson leve	1		1		
Galactorrea	1		1		
Hiperactividad sexual	1			1	
Total	39	0	34	3	2

cara y el 26% en las extremidades) y la sialorrea con el 10,3% de los casos. Se presentaron 2 casos (5%) de discinesias tardías, las cuales se tomaron dentro del estudio debido que se presentaron como un agravamiento de la que ya tenían y que sucedió en el tiempo mientras se realizaba este trabajo (Tabla 12) .

DISCUSIÓN

Por ser este un trabajo de tipo descriptivo, las reacciones adversas que se investigaron fueron aquellas que la literatura científica ha reportado como las más relevantes de acuerdo a los antipsicóticos estudiados^(20,21). Para establecer

Tabla 12. Tipos de reacciones adversas secundarias a la administración de antipsicóticos.

Tipo de reacción adversa	Total casos 39 (100%)
Distonía	19 (49%)
Cara	10 (53%)
Extremidades	5 (26%)
Cuello	4 (21%)
Sialorrea	4 (10,3%)
Acatísias	4 (10,3%)
Bradícinia	3 (7,7%)
Estreñimiento	3 (7,7%)
Discinesias tardías	2 (5%)
Temblor de reposo	1 (2,5%)
Parkinson leve	1 (2,5%)
Galactorrea	1 (2,5%)
Hiperactividad sexual	1 (2,5%)

asociación entre nuevas reacciones adversas y estos medicamentos, se debe realizar un tipo de estudio analítico como un estudio de cohortes.

En este estudio, se encontró que el haloperidol fue el medicamento que más se empleó en el 89,7% de los casos de reacciones adversas. En el estudio de, Miller y Jankovic⁽²²⁾, el haloperidol se asoció con el 37% de los casos de reacciones adversas respectivamente. El mayor porcentaje de aparición encontrado en este estudio podría corresponder a que el haloperidol es el antipsicótico de mayor uso en la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario de Neiva, y el que más reacciones adversas puede presentar de manera temprana, comparado con el grupo de los antipsicóticos atípicos cuyas reacciones se pueden presentar de manera más tardía, por lo que se requeriría de un estudio de mayor tiempo de investigación para poder establecerlas.

En general, en cuanto al tipo de reacción adversa presentada, hay similitud con los estudios de Muench y Hamer⁽²³⁾ y Cardezo y Jiménez⁽⁵⁾ al afirmar que la principal reacción

adversa secundaria a la administración de antipsicóticos son los denominados síndromes extrapiramidales.

San Miguel Zamora y Vila Clérigues⁽²⁴⁾. Encontraron que la distonía se presentó en el 74% de los pacientes en los primeros cuatro días de instaurada la pauta con haloperidol. Los dos estudios muestran que este trastorno del movimiento es la reacción adversa más frecuente relacionada con el uso de antipsicóticos, aunque hay variaciones en los porcentajes de aparición (74% vs. 49% en nuestro estudio), explicado posiblemente por el tiempo de la investigación y el tamaño de la población estudiada.

Se presentó un caso de galactorrea en una paciente a quien le administraban haloperidol por vía intramuscular. La evolución presentada fue tórpida, pasando de galactorrea a mastitis, luego a absceso mamario que requirió drenaje quirúrgico, manejo con antibióticos y posteriores controles por clínica de heridas. Esta podría ser la reacción adversa más complicada que se haya encontrado, considerando el curso que tomó la enfermedad y las complicaciones mencionadas.

Se observó que en el 40% de las reacciones adversas presentadas, el haloperidol por vía intramuscular se administró en conjunto con la clozapina por vía oral. La vía intramuscular se usa siguiendo el protocolo institucional en el manejo de paciente agitado o con episodio psicótico que incluye el uso de haloperidol por esta vía. Teniendo en cuenta lo descrito en la literatura, es probable que las reacciones hayan sido producidas por el haloperidol debido que fueron trastornos del movimiento que corresponden más a la administración de medicamentos antipsicóticos típicos.

CONCLUSIONES

Según lo analizado, se deduce la importancia de realizar seguimientos continuos a los pacientes

tratados con antipsicóticos principalmente haloperidol por vía intramuscular, tomando medidas que estén encaminadas a la detección oportuna de aquellos pacientes que presenten o han presentado alguna RAM, logrando la reducción de las probabilidades de mayores complicaciones subsecuentes. Si bien es cierto que dentro de los antipsicóticos típicos, el haloperidol es el de mayor uso y por lo tanto explicaría su mayor relación con la aparición de RAM, se recomendaría estudiar tratamientos alternativos a los pacientes con historial de reacciones secundarias por haloperidol. Para establecer este tipo de alternativas, se recomienda realizar de estudios de costo efectividad donde se pueda comparar el haloperidol con otro antipsicótico. La evidencia nos muestra la importancia de establecer programas de farmacovigilancia encaminados a la prevención de complicaciones y mayor seguridad para los pacientes, equipo de salud y las IPS.

REFERENCIAS

- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud. Washington, D.C.: OPS, 2010. ISBN: 978-92-75-33113-2.
- Posada JA, Trevisi C. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Estudio Nacional de Salud Mental. Colombia, 2003. Rev. Colomb Psiquiatr 2004;33(5):241-262.
- Nieto R, Silva H. Prescripción de antipsicóticos atípicos en pacientes hospitalizados de la Clínica Psiquiátrica Universitaria. Rev. chil. neuro-psiquiatr, Santiago, marzo 2008; 46(1).
- Kurz M, Hummer M. Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. Psychopharmacology. March I 1995;118(1):52-56.
- Cardeso A, Jiménez López G, Alfonso Orta X, Avila Pérez J. Taller Nacional Farmacéutico de Servicios Hospitalarios (2009: Ciudad de la Habana), Caracterización de reacciones adversas por antipsicóticos clásicos en ancianos. Instituto de Farmacia y alimentos, Universidad de la Habana, Cuba 2003-2008.
- Campo-Arias A, Cassiani Miranda C. Trastornos mentales más frecuentes: prevalencia y algunos factores sociodemográficos asociados. Rev. Colomb. Psiquiat 2008;37(4):1-4.
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. Ann. Pharmacother 1999;33:73-85.
- World Health Organization, The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Uppsala: World Health Organization, The Uppsala Monitoring Centre, 2002.
- Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions to prochlorperazine and haloperidol in the united-kingdom. Quarterly Journal of Medicine. Volume: 59 Issue: 230, pp. 549-5.
- Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. Base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas, 2003, Issue 4. Art. No.: CD004410. DOI: 10.1002/14651858.CD004410.
- Khanna R, Arunava D. y Damodaran SS. Prospective study of neuroleptic-induced dystonia in mania and schizophrenia. Am J Psychiatry 1992;149: 511-513.
- Bass Robert R, Vargas Jonathan. En: Haddad Jester m, Winchester James F. The anti-psychotic drugs. Philadelphia: W.B. Saunders. 1990;780-793.
- Richelson E. Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. J Clin Psychiatry 1984;45: 331-337.
- Baker PB, Merigian KS, Roberts JR. Hyperthermia, hypotension, hypertonia and coma in a masive thioridazine overdose. Am J Emerg Med 1988;6:346-349.
- Ray W, Chung C, Murray K, Hall K, Stein M. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. N Engl J Med 2009;360:225-235.
- Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Oulis P, Christodoulou GN. Prolactin secretion in response to haloperidol challenge in delusional (psychotic) and non-delusional depression. Eur Psychiatry 2000;15:480-482.
- Laverde L A. Síndrome neuroléptico maligno. Revista Facultad de Salud 2010;2(1):85-90.
- Tomado de online: <http://www.hospitaluniversity.com.co/dotnetnuke/Servicios/UnidaddeSaludMental/tabid/69/language/es-CO/Default.asp>

19. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
20. Ceruelo J, García S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *Form Med Contin Aten Prim*. 2007;14:637-47; 14(10).
21. Gaebel A. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry*. February 2008;7(1):58-62.
22. Miller LG, Jankovic J. Neurologic approach to drug-induced movement disorders: a study of 125 patients. *South Med J*. May 1990;83(5):525-532.
23. Muench J, Hamer A. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617-622.
24. San Miguel Zamora Ma, Vila Clérigues M. Incidencia de efectos extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia tratados con haloperidol solo o asociado a biperideno. *Farm Hosp* 1995;19(4):225-228.

OTRAS FUENTES

- Goodman & Gillman. 2006. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11° Ed. Mcgraw-Hill Interamericana. México.
- Goodman & Gillman. 2009. *Manual de farmacología y terapéutica*. 1° Ed. Mcgraw-Hill Interamericana. México.
- Katzung BG. *Farmacología Básica y Clínica*. 2009. 11° Ed. Mcgraw-Hill Interamericana. México.
- Malgor LA, Valsecia ME. 2001. *Farmacología Médica. Volumen 5. Farmacología del SNC y Psicofármacos. Benzodiazepinas y Neurolépticos, Anticonvulsivantes, Antiparkinsonianos, Antidepresivos, Droga Dependencia, Farmacología Clínica*. España.