

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**

Sistema de Estudios de Posgrados  
CENDEISSS – CCSS

Unidad de Posgrado en Psiquiatría  
Hospital Nacional Psiquiátrico

**Manejo Farmacológico del paciente  
agitado con riesgo de conducta agresiva**

Tesis final de graduación

**Dr. Luis López Mora**

San José, Costa Rica

Julio, 2012

## Agradecimiento

Al Dr. Oscar Barquero por su apoyo a este proyecto.

## Tabla de contenidos

<b>Tribunal examinador.....</b>	<b>i</b>
<b>Agradecimiento.....</b>	<b>ii</b>
<b>Lista de tablas y figuras.....</b>	<b>iv</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>5</b>
<b>Marco metodológico.....</b>	<b>6</b>
<b>Capítulo I</b>	
<b>Agitación, agresividad y violencia.....</b>	<b>9</b>
<b>Capítulo II</b>	
<b>Causas de agitación psicomotriz y clasificación de agresividad.....</b>	<b>16</b>
<b>Capítulo III</b>	
<b>Fármacos para el manejo del paciente agudamente agitado.....</b>	<b>28</b>
<b>Capítulo IV</b>	
<b>Análisis integrativo de la información.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>56</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>58</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>59</b>

## Lista de cuadros y tablas

### Tablas

Resumen de estudios respecto manejo farmacológico de la agitación.....7

Características farmacológicas de los psicofármacos mas comúnmente empleados en el manejo del paciente agresivo.....46

### Lista de Figuras

Vía cortico estriado talámica para agitación.....11

Vía amígdala-hipotálamo-prefrontal para agresividad.....13

Algoritmo de manejo farmacológico.....54

## **Introducción**

### **Justificación**

La agitación psicomotriz en el contexto de un servicio de salud, ya sea centrado en la atención de la salud mental o no, siempre despierta una respuesta de alarma en quienes se encargan de su atención. Representa la posibilidad de que el paciente se haga daño a si mismo o a terceros, pues durante dicho periodo puede incurrir en una conducta lesiva al representar un estado de actividad física y mental sin propósito que limita las funciones de la persona (Yildiz, A., Sachs, G. S., Turgay A. 2003). Esta limitación genera una menor capacidad de insight concerniente a su morbilidad y en otras ocasiones la capacidad de juicio (Mantovni, C., Nobre Migon, M., Alheria, F., Del-Ben M. 2010). Como entidad única ha sido muy pobremente estudiada (Sachs G.S. 2006) y se trata más bien de un complejo sintomático de diversos orígenes.

Alrededor de 1.7 millones de las atenciones en servicios de emergencias en los Estados Unidos pueden involucrar pacientes agitados, entre un 20% a 50% de las consultas de emergencias psiquiátricas en dicho país también puede corresponder a un paciente con riesgo de agitación (Allen M., Currier G., 2004). En Brasil el 3% de las admisiones en hospitales generales están relacionadas a enfermedades mentales y de ellas un cuarto corresponde a agitación o violencia (Del-Ben C.M, Marques J.M., Sponholz A., Zuardi A.W. 1999). En Costa Rica no es inusual la presentación de pacientes agitados, en el Hospital Nacional Psiquiátrico entre un 25% a 40% de los pacientes egresados en el 2010 necesitaron sujeciones mecánicas siendo una de las indicaciones más usuales la

agitación, y de estos un 25% se presentaron en el servicio de emergencias (Reporte de Enfermería 2010).

La agitación psicomotriz consiste en la hiperactividad física y mental que habitualmente no es productiva y se asocia con un sentimiento de confusión interna (Sadock, B., Sadock V., 2009, p. 245), a la vez se puede acompañar de falta de cooperación, irritabilidad y gestos de amenaza (Ng, A., Zeller, S., Rhoades, R. 2010). Como señala Lindenmayer en 2006 se trata de una constelación inespecífica de comportamientos en una variada cantidad de condiciones clínicas y que puede tener un curso fluctuante. La agitación psicomotriz puede tener diferentes causas a saber: médicas, debido al efecto de sustancias psicoactivas o secundario a una condición psiquiátrica, pero la súbita aparición del cuadro obliga al clínico a tomar una pronta decisión farmacológica.

Habiendo aclarado lo anterior se determina la importancia de realizar un adecuado manejo farmacológico para reducir el potencial agresivo del paciente quien pudiera o no tener esta intención. La necesidad de recurrir al manejo farmacológico en este tipo de paciente plantea siempre un reto, pues se necesita en ocasiones determinar rápidamente una intervención farmacológica sin tener un diagnóstico como tal lo cual siempre presupone un riesgo para el usuario de potenciar o agravar el cuadro de base.

Así se plantea entonces la necesidad de delimitar un algoritmo que facilite la decisión de cuales fármacos son los ideales entendiendo siempre que las patologías que involucran el comportamiento humano son difíciles de

aprehender y siempre demandan la flexibilidad y experiencia del clínico y del equipo de trabajo que interviene al usuario agitado.

La agitación puede convertirse en agresión pero entendiendo que la agresión no siempre se encuentra dentro de la agitación psicomotriz así que se necesita diferenciar con mayor claridad ambas condiciones y clasificarlas como tal antes de realizar un diagnóstico diferencial que incluya las patologías propias.

La agresividad conlleva siempre un potencial lesivo hacia otros el cual puede ser intencionado o no (Petit 1997), no así la agitación la cual puede terminar lesionado pero no se deriva el deseo propio de causar daño. Hay que entender entonces así que la agresividad va desde conductas como el berrinche hasta formas más extremas de violencia (Cadoret, R., Leve, L., Devor, E. 1997) por lo tanto conforma un grupo muy heterogéneo de conductas por tratar. La violencia por otro lado hace mención de un comportamiento humano intencionado de dañar a otro ya sea de forma física, psicológica, cultural o estructural. Es importante la delimitación de los términos agitación psicomotriz, agresividad y violencia pues no siempre el paciente que requiere un manejo farmacológico tendrá las 3 características pero la meta siempre será la misma: reducir las posibilidades de una conducta potencialmente lesiva tan rápido como sea posible y con la menor cantidad de efectos adversos para poder continuar la intervención diagnóstica y terapéutica (Canas, F. 2007). El concepto ha utilizar es entonces la tranquilización rápida el cual hace referencia a la reducción significativa de la agitación y la agresividad sin la inducción de sedación profunda o prolongada y manteniendo al paciente calmado y total o

parcialmente responsivo (McAllister Williams, R., Ferrier, I., 2002). Para tal fin es necesario contar con un arsenal farmacológico lo suficientemente extenso y a través de las vías de administración necesarias para proveer la medicación más segura en cada caso de las múltiples etiologías causantes de agitación en un usuario de los servicios de salud.

A la vez es necesario considerar en nuestro medio hospitalario, de la seguridad social, la poca diversidad que se cuenta con psicofármacos para el manejo del paciente agitado, lo que constituye siempre un riesgo pues no se cuenta con un arsenal terapéutico amplio para la intervención de estos usuarios, también a esta situación hay que aunarle la falta de estudios propios para valorar la necesidad de emplear otros psicofármacos en el paciente agitado y el alto costo que tienen la medicación psiquiátrica emergente, lo que lleva a un aumento del gasto en fármacos de la institución a razón de que se debería comprobar una eficacia tal que amerite de manera más clara las nuevas intervenciones psicofarmacológicas.

## **Problema**

Es así que se plantea la interrogante: ¿cuál debe ser el manejo farmacológico para intervenir a un paciente agitado con riesgo de conducta agresiva?.

## **Objetivo General**

- Conocer el manejo farmacológico del paciente con agitación psicomotriz y riesgo de agresividad.

## **Objetivos específicos**

- 1) Conocer acerca de los conceptos de agresividad, agitación y violencia y su clasificación correspondiente.
- 2) Identificar los diagnósticos diferenciales de la agitación psicomotriz.
- 3) Describir desde el punto de vista psicofarmacológico y clínico el uso fármacos empleados en el manejo del paciente con agitación psicomotriz.

## **Marco Metodológico**

El presente trabajo se realiza bajo un diseño de estudio bibliográfico en donde se revisan diferentes fuentes de la literatura científica para responder al problema en cuestión constituyendo una investigación descriptiva y documental.

El planteamiento del mismo se realiza bajo el método de pregunta de segundo orden y subdividiendo la misma en cuatro partes ( Gray, G. 2004) tomando este modelo se plantea el paciente adulto con agitación psicomotriz modelo de intervención farmacológica para tranquilización rápida para disminuir conductas potencialmente agresivas.

La selección del material bibliográfico analizada se lleva a cabo con la estrategia 4S de Haynes (citado por Gray, G. 2004) en donde se revisaron sistemas sinopsis, síntesis y estudios de las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane Database of Sistematic Reviews, Evidence Base Mental Health, Clinical Evidence, Public Library of Science .

Los textos seleccionados pertenecen a dos categorías básicas: fuentes de libros directos para señalar los elementos más teóricos del trabajo los artículos bajo el sistema de 4S de Haynes para obtener la mejor calidad de evidencia para el manejo farmacológico de estos pacientes.

Dentro de esta sección se incluyen trabajos entre 1997 al 2012 con población adulta exclusivamente y también guías diseñadas por opinión de expertos.

Seguidamente se analizarán las fuentes bibliográficas encontradas a manera de síntesis de los resultados obtenidos por las mismas para así poder articularlos con los elementos teóricos iniciales obteniendo una integración y coherencia interna entre los diferentes capítulos para responder de la mejor manera a la pregunta planteada en el problema.

**Tabla 1 Resumen de estudios respecto manejo farmacológico de la agitación.**

<b>Fuente</b>	<b>Tipo estudio</b>	<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Escala</b>	<b>Ambiente y duración</b>
Wilhem 2008	Comparativo Norandomizado Prospectivo Observacional Open label Multicéntrico	558 pacientes 102 centros	Olanzapina Risperidona Haloperidol	PANSS (Agitación) CGI agresividad CGI suicidabilidad Score tranquilización	5 días
Baldacara 2011	Randomizado Doble ciego	150 pacientes	Olanzapina Ziprasidona Haloperidol-Prometazina Haloperidol-midazolam Haloperidol solo	Overt agitation severity scale Overt aggression scale Ramsay sedation scale	12 horas
Freeman 2009	Revisión expediente médico retrospectiva	53 pacientes	Haloperidol Olanzapina		
Castle 2009		2011	Haloperidol Olanzapina	PANSS EC CGI-S	7 días
Allen 2005	Opinión de expertos	50 expertos		RAND	-----
Mcallister 2002	Revisión selectiva de guías		Haloperidol Clorpromazina Benzodiacepinas Olanzapina Ziprasidona		
Bataglia et al 1997	Randomizado doble ciego paralelo Multicéntrico Prospectivo	98	Haloperidol Loracepam	BPRS Agitated behavioral scale Clinical Global Impression	<b>24 horas</b>
Mantovani et al 2010	Revisión de artículos empíricos y revisiones		Haloperidol Diacepam Risperidona Olanzapina Ziprasidona Midazolam		
Ballard et al 2008	Revisión sistemática		Antipsicóticos atípicos para agitación en demencia		
Belgamwar et al 2009	Revisión sistemática		Olanzapina IM Velotab		
Lonergan et al	Revisión sistemática		Antipsicóticos Para delirium		
Volz et al	Revisión sistemática		Benzodiacepinas para esquizofrenia		
Lonergan et al 2009	Revisión sistemática		Benzodiacepinas para delirium		
Gillies et al 2010	Revisión sistemática		Benzodiacepinas		
Ahmed et al 2010	Revisión sistemática		Clorpromazina para agitación de psicosis		
Rahtbone et al 2011	Revisión sistemática		Droperidol para psicosis aguda		

<b>Fuente</b>	<b>Tipo estudio</b>	<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Escala</b>	<b>Ambiente y duración</b>
Huf et al 2011	Revisión sistemática		Haloperidol más prometazina en agresión de psicosis		
Chakrabarti et al 2010	Revisión sistemática		Indicación PRN		
Yildiz 2003	Revisión de artículos		Antipsicóticos Benzodiacepinas		
Cañas 2007	Revisión de artículos		Haloperidol Olanzapina Ziprasidona Aripiprazol Risperidona		
Marco et al 2005	Revisión de artículos		Antipsicóticos típicos atípicos Benzodiacepinas		
Petit 2005	Revisión de artículos		Haloperidol Loracepam Ziprasidona Olanzapina Risperidona		
Bataglia 2005	Revisión de artículos		Haloperidol Droperidol Zuclopentixol Loracepam Clonazepam Risperidona Ziprasidona Olanzapina		
Ng et al 2010	Revisión de artículos		Haloperidol Loracepam Ziprasidona Risperidona Olanzapina Quetiapina		
Currier et al 2004	Prospectivo grupos paralelos Rater blinded	162	Loracepam Risperidona	PANSS	
Wilson et al 2012	Consenso	Asociación Americana de Psiquiatría de emergencias			Grupo trabajo reunido en 2010 y 2011

## **Capítulo I**

### **Agitación, agresividad y violencia**

El vocablo agitación tiene su origen en el latín *agitatio* (Diccionario Latino Español, 1995) derivando su naturaleza de intempestivo. La agitación también se utiliza en el léxico usual para denotar su carácter de inesperado, súbito y la incapacidad para exhibir control de acciones propias, se está agitado cuando nos invade una emoción profusa: la ira, euforia, tristeza, vergüenza, o cuando nuestras capacidades físicas se ven comprometidas como en el ejercicio o un evento isquémico cardiaco. Así la apariencia externa de la agitación puede ser reconocida fácilmente por todas las personas, pero su origen se da en situaciones muy disímiles.

Compete el estudio de la agitación a la psiquiatría, entendiéndola desde la perspectiva más integral posible, con sus componentes psíquicos, biológicos y el impacto sobre otros. Se ayuda la psiquiatría al agregarle un adjetivo más aclaratorio y convirtiéndola en agitación psicomotriz, ya ahora definida como “excesiva actividad motora asociada a una sensación de tensión interna. Habitualmente, la actividad no es productiva, tiene carácter repetitivo y consta de comportamientos como caminar velozmente, moverse nerviosamente, retorcer las manos, manosear los vestidos e incapacidad para permanecer sentado” en el texto del DSM IV de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA 1995, p779).

Ya en el contexto de la atención en salud, la presentación de la agitación psicomotriz se enmarca como síntoma a tratar para descubrir cual evento patológico está detrás de ella y poder dar pronta resolución al cuadro, esta no

solo va a presentarse en un servicio de emergencias psiquiátrico, sino también en atenciones de hospitales, clínicas y centros de atención primaria, así como en la comunidad y en las áreas sociales donde puede trascurrir el individuo.

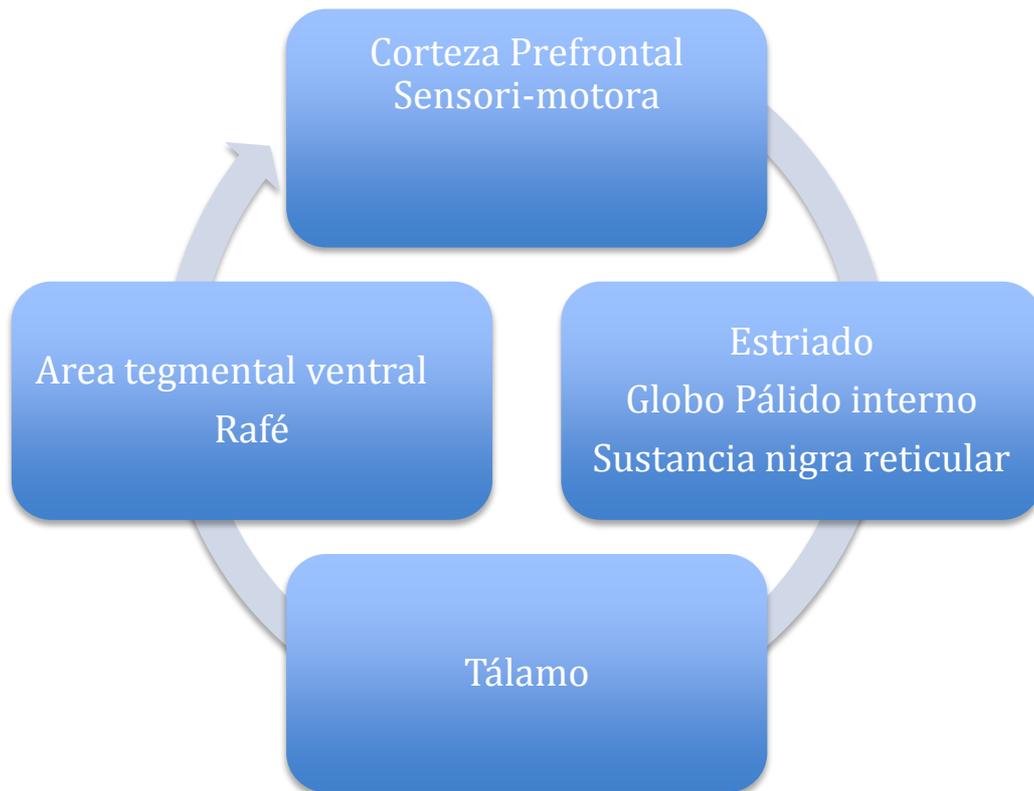
La agitación representa un signo de alarma no solo en la persona permeada por esta, sino también, en las que la rodean y finalmente en los profesionales de salud a cargo de su manejo, quienes se ven en la necesidad de darle pronta resolución al cuadro y en ocasiones omitiendo el control ambiental, verbal y mecánico llegando directamente a la intervención farmacológica del mismo.

Pero sobre que trata la agitación psicomotriz, a saber hace mención de dos características: la tensión psicológica y la reactividad motora-fisiológica a la que se somete la persona. La tensión psíquica versa sobre la confusión interna y el afecto que mantiene en ese momento el individuo, con un aumento de la cantidad de movimientos y aumento de su frecuencia cardiaca, piloerección, diaforesis aumento de la presión arterial y es aquí que la conjunción de estas circunstancias nos puede llevar a la agresión.

La fisiopatología de la agitación psicomotriz es pobremente entendida (Lidenmayer 2000). Como base neuroanatómica se propone un circuito cortico-estriado-talámico (Sachdev, P., Kruk J., 1996) para explicar la inquietud motora asociada a la agitación. Este circuito está constituido anatómicamente por 3 regiones: el estriado (ventral y dorsal), la corteza cerebral (prefrontal y sensorimotora) y el tálamo. El estriado se proyecta al tálamo a través de la sustancia nigra reticular y el globo pálido interno y este tiene conexiones directas a la corteza y de forma indirecta a través de los núcleos serotoninérgicos del rafe y

del área tegmental ventral, el circuito se cierra con la estimulación glutamatérgica de la corteza de vuelta al estriado (Figura 1).

Figura 1 Vía cortico estriado talámica para agitación (adaptado de Sachdev, P., 1996).



El comportamiento agresivo no es exclusivo de los seres humanos y ha sido ampliamente estudiado en los animales desde la perspectiva etológica y neurobiológica y se intentan hacer paralelismo entre ambos.

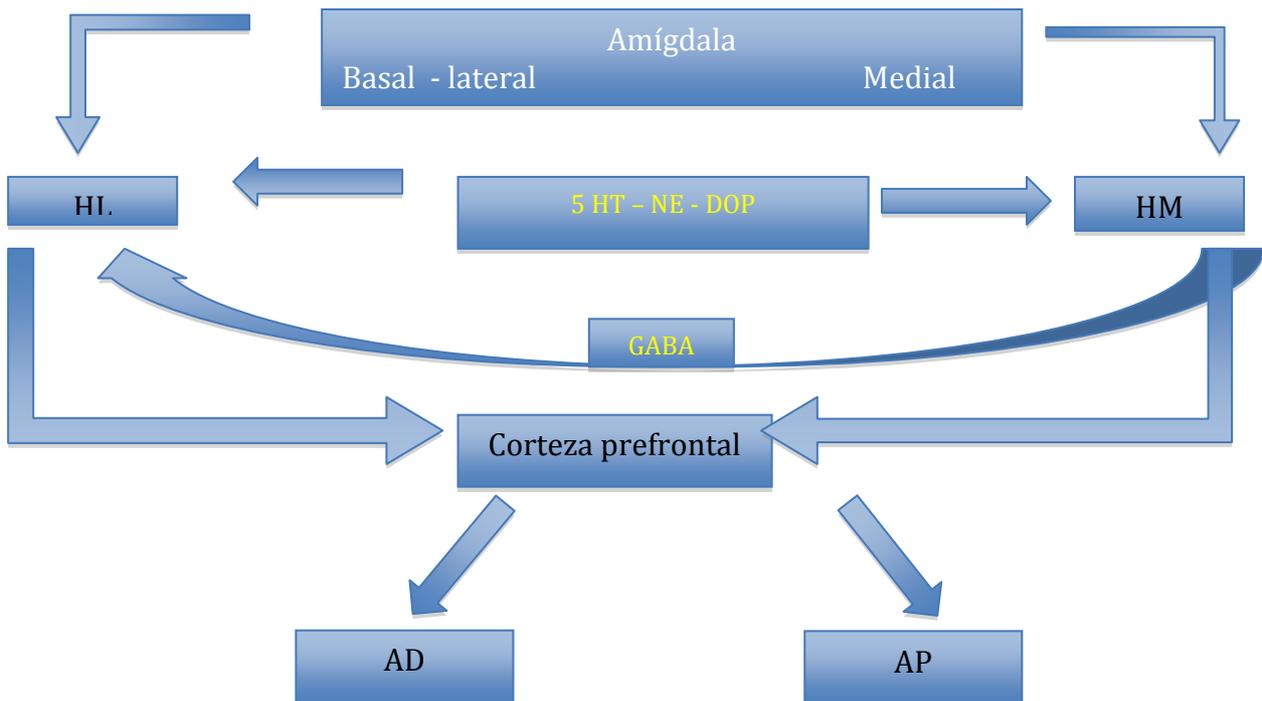
Para los animales existen 2 tipos de agresividad: la predadora y la defensiva (Higgins, E., George, M. 2007) la primera hace referencia a la conducta que busca un fin determinado, por ejemplo en los animales hace referencia a la caza, la segunda se da en una situación reactiva que involucra más bien una

necesidad defensiva, ambas, en los modelos animales en que se han estudiado, muestran diferencias en cuanto a las áreas cerebrales implicadas, el tono del sistema nervioso simpático y su función evolutiva.

Ahora bien, construyendo un modelo más amplio para el funcionamiento de los circuitos que modulan la agresión encontramos que la forma defensiva se origina del hipotálamo medial anterior y se proyecta al área dorsolateral de la sustancia gris periacueductal, la primera estructura recibe aferencia excitadora desde núcleos mediales de la amígdala a través de la sustancia P; noradrenalina dopamina y serotonina regulan la vía desde los núcleos del tallo cerebral, el hipotálamo medial tiene a su vez dos proyecciones: una GABAérgicos hacia el hipotálamo lateral, el cual tiene que suprimirse para permitir la expresividad de la agresividad defensiva, y otra glutamatérgica hacia la sustancia gris periacueductal de donde se proyectan eferencias a neuronas autonómicas y somato-motoras en donde se ejecutará el proceso de defensa (Siegel, A., Bhatt, S., Bhatt, R., Zalcman, S. 2007).

De esta forma tenemos que la agresividad predadora se organiza más bien en el hipotálamo lateral y es regulado a través de estructuras límbicas como la amígdala (Siegel, A., Bhatt, S., Bhatt, R., Zalcman, S. 2007), a través de núcleos basales y laterales (Higgins, E., George, M. 2007).

Figura 2 Vía amígdala-hipotálamo-prefrontal para agresividad.



De los núcleos amigdalinos se proyectan vías respectivas al hipotálamo medial (HM) y al hipotálamo lateral (HL), ambas vías se integran en la corteza prefrontal y cada vía se encarga de la agresividad defensiva (AD) y la agresividad predadora (AP). Los diferentes núcleos del tallo regulan por medio de serotonina (5HT), noradrenalina (NE) y dopamina (DOP), mientras que el hipotálamo medial inhibe al hipotálamo lateral vía ácido gamma amino butírico (GABA).

En los seres humanos la clasificación de la conducta agresiva es más compleja puesto que su presentación suele ser más heterogénea y la taxonomía no es tan clara. Se hace un paralelismo entre las conductas agresivas de los animales y la humana y tenemos la agresividad instrumental, similar a la predadora y la agresividad hostil o impulsiva similar a la defensiva (Higgins, E., George, M. 2007).

Pero para entenderlo en un modelo más amplio podemos utilizar la siguiente clasificación que desea integrar diferentes entidades de clasificación de la conducta agresiva (Steiner, H., Silverman, M., Karnik, N., Huemer J., Plattner, B., Clark C., Blair, J., Haapanen, R. 2011):

- 1) Conducta agresiva planeada instrumental proactiva (PIP)
- 2) Conducta reactiva afectiva defensiva impulsiva (RADI)

Si se describe desde Lorenz que la conducta PIP es necesaria para la supervivencia creando estilos competitivos en los humanos, no siempre esta condición tiene un carácter negativo, el ganar en deportes, el ser exitoso en los negocios pueden ser ejemplos de este comportamiento de una forma relativamente más adaptada de esta agresividad.

La segunda forma es usualmente generada en el contexto de la reactividad emocional, ante un estresor agudo a crónico es menos premeditada conlleva la mayoría de las veces una emoción desagradable como el enojo, el miedo, la tristeza y posterior a la descarga de la misma el individuo podría darse cuenta de que su comportamiento fue inadecuado y no necesariamente percatarse de la situaciones que lo llevaron al hecho (Steiner, H. et al, 2011).

La violencia se puede diferenciar de la agresividad aunque a menudo se hace sinónimo de agresividad en diferentes escritos desde las teorías de condicionamiento (Bandura, A. 1975), neurobiológicas (Higgins et al 2007) e inclusive para variables sociodemográficas (Hastings, J., Hamberger, K., 1997). Pese a esto las características propias que tiene la violencia como una forma extrema y diferenciada de agresividad se deben de diferenciar para no usarlas como iguales.

Resulta diferente hablar de un paciente agresivo que de uno violento, por los siguiente (Kalbermatter, M., 2006):

La violencia nace desde una agresividad no ritual desorganizada y con el fin destructivo, propia de procesos de seres humanos, en donde el otro se anula y se reconoce como inferior ejerciendo un poder como tal y se sustenta en un marco teórico que racionaliza estos comportamiento, por ejemplo la guerra en pro de las libertades individuales mientras el soldado pierde su identidad en la masa uniforme que lucha o se reprende las necesidades de los atacados.

## **Capítulo II**

### **Causas de agitación psicomotriz y clasificación de agresividad**

Definitivamente para lograr la clarificación y resolución farmacológica de un paciente agitado con potencial riesgo de conducta agresiva, es imperativo entender desde un modelo nosológico las posibles entidades en las cuales se presenta las conductas citadas.

No siempre la agitación se dará en el contexto de un paciente con una enfermedad como tal y puede corresponder también a episodios de agitación inducidos por elementos meramente reactivos, a una condición psiquiátrica primaria o al efecto externo de una sustancia (Day, R. 1999).

Se puede clasificar la conducta agresiva desde una visión nosológica, así tendríamos psiquiátricas primarias, en las que anota tanto condiciones consideradas dentro del eje 1 como el eje 2, y en el segundo grupo el que agrupa como “otras causas” en donde de forma general aparecen las enfermedades médicas (Petit 2005).

Esta clasificación sucinta sirve para hacer una primera diferenciación entre las entidades: las condiciones psiquiátricas y las enfermedades médicas, ante esta dicotomía nos enfrentamos a un sistema clasificatorio muy general, el cual es susceptible a ser refinado. Esta clasificación primigenia tiene el inconveniente que los dos grupos son extremadamente generales y no permiten un adecuado flujograma para la toma de decisiones.

Así se presenta otro sistema de clasificación (Fernández, V., Murcia, E., Sinisterra J., Casal, C., Gómez, M. 2009): que tiende a ser un poco más amplio en la consideración de la entidades a saber:

- 1) Desórdenes orgánicos.
- 2) Desórdenes psicóticos.
- 3) Desórdenes no orgánicos no psicóticos.

## **1. Desórdenes orgánicos**

Estas condiciones están relacionadas a una entidad específica de carácter físico que origina el estado de agitación. Suele ser de inicio súbito y puede presentar alteraciones de carácter cognitivo, como la alteración en el estado de conciencia, la disminución de la capacidad de memoria y concentración, las alucinaciones visuales y olfatorias (Sagástegui, A., 2005).

Para una mayor comprensión lo podemos subdividir:

### **1.1 Causas Originadas en el Sistema Nervioso Central**

Epilepsia, infecciones sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, lesiones espacio ocupantes, enfermedades degenerativas sistema nervioso central, demencia, trauma.

#### **1.1.1 Epilepsia y agitación/riesgo agresividad**

La conducta agresiva en los pacientes con epilepsia se puede presentar de forma ictal o interictal, siendo la segunda más pobremente caracterizada, pudiendo estar asociada a factores genéticos y/o familiares más que a la epilepsia por si misma (Volavka, J. 2011).

La conducta agresiva que se puede encontrar durante un episodio convulsivo tiene las características de no ser sostenida, son actos simples, no son planeados, tampoco se realizan de forma organizada ni buscan un propósito y tampoco es directo hacia otros (Lane, S., Kjome, K., Moeller, F. 2011). Usualmente la agresividad es una manifestación de automatismos de una manera fragmentada (Marcangelo, M. Ovsiew F. 2007), además en un estudio en donde se siguió a 19 pacientes seleccionados entre 16 programas para epilepsia, se realizaron las siguientes recomendaciones para determinar el origen de la agresividad causal con la crisis convulsiva (Delgado-Escueta A., Mattson, R., King L., et al 2002):

- 1) El diagnóstico de epilepsia debe ser realizado por un neurólogo con entrenamiento específico en epilepsia.
- 2) La presencia de automatismos se debe documentar en la historia clínica, telemetría electroencefalográfica y registro en video.
- 3) La presencia de conducta agresiva debe ser verificada con la grabación en video y correlacionada con descargas ictales epileptiformes en el electroencefalograma.
- 4) La conducta agresiva en ese momento debe ser la característica o habitual durante las convulsiones del paciente.
- 5) Valoración clínica del neurólogo para determinar si la agresividad se origina de la crisis convulsiva.

### **1.1.2 Agresividad y demencia**

La agitación en la demencia suele considerarse dentro de los síntomas conductuales de la demencia (Cohen-Mansfield, J. 2003). Algunos factores que

predisponen a la violencia son: el género, la personalidad, pobre estado de salud, deterioro cognitivo y neurológico con disminución de la funcionalidad de las actividades de vida diaria, en condiciones ambientales que generen discomfort, estrés térmico, ruido, sed, hambre y poca interacción social (Pelletier, I., Landreville, P. 2007).

Los pacientes con demencia se pueden presentar con agitación y/o agresividad, pueden estar sobre impuestos al delirium y también asociados a la causa de degeneración neuronal o estructural responsable de la demencia (Lane, S., Kjome, K., Moeller, F. 2011). La agitación en el demencia Alzheimer, una de las formas más comunes, suele ocurrir en el primer año luego del diagnóstico, con síntomas psicóticos al momento del mismo, y síntomas afectivos que preceden por dos años al diagnóstico (Jost, B., Grossberg, G. 1996).

## **1.2 Inducidas por sustancias psicoactivas**

Intoxicación o abstinencia a alcohol, estimulantes, opiodes, marijuana, alucinógenos.

### **1.2.1 Agitación y consumo de sustancias**

La evidencia epidemiológica que asocia al alcohol con comportamiento agresivo es probada, la intoxicación con alcohol, abuso y dependencia están altamente asociadas a conducta criminal violenta (Enso, T., Godfrey., C 1993), estos patrones se presentan más adolescentes y jóvenes adultos (Galanter, M. 1997), existe una relación positiva entre la cantidad de etanol consumido y la frecuencia y variedad de actos de violencia incluidos el asalto sexual, abuso de menores, y homicidio, individuos que tiene comportamiento agresivo reportan

mayor consumo de alcohol que aquellos que no lo hacen (Collins, J., Messerschmidt, P. 1993). También se encuentra en personas más proclives a la violencia como el trastorno antisocial de la personalidad (APA 1995).

Con respecto al uso de las benzodiazepinas se ha encontrado aumento del riesgo de comportamiento criminal secundario al uso extendido de benzodiazepinas y la pérdida de control y violencia en pacientes que se les han prescrito benzodiazepinas.

La literatura no reporta un importante asociación entre violencia y consumo de marihuana (Lane, S., Kjome, K., Moeller, F. 2011). Sin embargo otros datos sugieren la posibilidad en adolescentes de que se produzca un comportamiento agresivo asociado al uso de armas, criminalidad y delincuencia (Friedman, A., Glassman, K., Terras, A. 2001), (Brook, J., Brook, D., Rosen, Z., Rabbit C. 2003).

El análisis de estos estudios es complejo pues deja entrever que no solamente la marihuana es un factor asociado a violencia en estos casos, sino también conductas comórbidas y factores del desarrollo propios de la adolescencia.

La asociación entre estimulantes del sistema nervioso central y violencia, en relación a dinámicas de género, se incluye acá mayor agresión física de hombres a mujeres con el consumo de cocaína y alcohol (Denison, M., Paredes, A., Booth, J. 1997). Los periodos de violencia pueden aumentar con el uso de cocaína y alcohol con cocaína, y la severidad de la violencia puede aumentar concomitantemente con la escalada a dependencia de la cocaína. Los patrones de agresividad se pueden encontrar similares con anfetaminas (Darke, S., Torok, M., Kaye, S., Ross, J., Mcketin, R. 2010).

### **1.3 Causas sistémicas**

Endocrinopatías, fiebre, hipotermia, hipo- hiperglicemia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, desequilibrio hidroelectrolítico, hipoxia, sepsis. Como grupo mantienen algunas condiciones generales útiles para ser diferenciadas (Mantovani, C. 2010): edad mayor de 40 años, inicio súbito de los síntomas, sin historial psiquiátrico previo, con presencia de alucinaciones táctiles visuales y/o olfatorias, con desorientación, afásicos, alteraciones en el habla, con signos o historia de trauma.

#### **1.3.1 Delirium y agitación**

El delirium consiste en la alteración del estado de conciencia, con cambios en las funciones cognitivas, que se pueden explicar por un cuadro demencial, suele acaecer de forma súbita y es fluctuante y ante la exploración médica se encuentra una causa ya sea relacionada con el uso de sustancias, una enfermedad médica, uso de medicamentos o tóxicos o bien una combinación de todos los citados (APA 1995) .

La descripción de los cuadros confusionales agudos acompañados de agitación data desde 1800 (Sztajnkrzyer, M., Baezz A. 2005). Ese estado de agitación que puede acompañar al delirium se caracteriza por miedo, gritos, violencia, hiperactividad, cesación súbita de la lucha, parada cardiorespiratoria, aumento de la fuerza e hipertermia pueden ser hallazgos de esta condición (Takeuchi, A, Ahern, T., Henderson, S. 2010) . La clínica tiene un inicio súbito con síntomas de comportamiento agresivo y/o bizarro, pudiéndose atribuir el

cuadro a alguna condición médica o inclusive el consumo de sustancias(Pollanen, M., Chiasson, D. Cairns, J. 1998), a la vez su presentación suele darse en ambientes prehospitalarios y tienen mayor mortalidad (Takeuchi, A, Ahern, T., Henderson, S. 2010).

## **2. Desórdenes psicóticos**

Entendiendo psicosis como “el trastorno mental en donde los pensamientos, la respuesta afectiva, la capacidad de reconocer la realidad y la capacidad para comunicar y relacionarse con los demás están alterados de tal manera que interfieren enormemente con la capacidad para tratar con la realidad; las características clásicas de la psicosis son la alteración del sentido de realidad, alucinaciones, ideas delirantes e ilusiones” (Kaplan p. 282).

La agitación es común en emergencias en pacientes con psicosis, la psicosis llega a corresponder al 21% de las visitas a los servicios de emergencias, llegando hasta 900 000 consultas por año (Marco., Vaughan 2005), (Hazlett 2004). En otros estudios los individuos con desórdenes psicóticos representan e 28% de los pacientes en servicios de emergencias (Allen. M. et al 2004).

Los principales entidades nosológicas que cursan con psicosis y conducta potencialmente agresiva son la esquizofrenia, el trastorno afectivo bipolar y el trastorno esquizoafectivo (Battaglia, J. 2005).

## **2.1 Agitación, agresividad y esquizofrenia**

La esquizofrenia se define como “ un grupo de síndromes que presentan una serie de síntomas positivos y negativos característicos, un deterioro en el desempeño laboral, social y de las relaciones interpersonales y la presencia de signos continuos de la enfermedad durante, por lo menos seis meses...además presenta distorsiones fundamentales en el pensamiento, percepción y las emociones, mientras la consciencia y la capacidad intelectual se conservan” (González Pacheco, J. p 382, 2008).

Si bien es cierto solo una minoría de pacientes esquizofrénicos son agresivos, la evidencia sugiere que este diagnóstico si se asocia con un aumento en el riesgo de agresividad (Lehman, A., Lieberman, J., Dixon L, 2004). Así, un 14% de los pacientes hospitalizados con esquizofrenia, pueden presentarse con agresividad al momento del internamiento (Soyka, M., Ufer, M. 2002).

Las alucinaciones y las ideas delirantes paranoides se pueden asociar más a la agresividad (Bataglia 2005), como una respuesta defensiva relacionada con los síntomas positivos (Sagástegui, A. 2005), no suele estar organizada y no tiene una direccionalidad. Suele existir el antecedente de agresividad y de psicosis, y se puede sospechar por el difícil contacto con el paciente, por el lenguaje abstruso e impenetrable, la discordancia ideoafectiva y las sonrisas inmotivadas (Santacruz, H. 2008).

## **2.2 Agitación, agresividad y trastorno bipolar**

La enfermedad bipolar es un trastorno grave del humor, de evolución crónica y recurrente de origen multifactorial, el cual cursa con episodios de manía, hipomanía y depresión y que puede acompañarse de síntomas psicóticos en algún punto de la evolución (Soutullo, C., Figueroa, A., Miranda, E., Castro, P 2011).

La relación del trastorno bipolar con el riesgo de violencia y agresividad es conocida (Feldmann ,T. 2001). La agitación psicomotriz viene dada desde la misma fenomenología de la condición, en donde se describe como parte del complejo sintomático de la manía. Así pues un paciente tiene excesiva actividad motora y cognitiva (Soutullo, C., et al 2011). Se pueden encontrar tasas de agresión en pacientes bipolares descritas de 11% (Corrigan. P., Watson, A., 2005) y 16% (Swanson, J., Holzer, C., Ganju, V. 1990).

No solo la manía, sino también los episodios mixtos (concomitancia de síntomas depresivos y maniacos) puede presentar agitación que a la vez se puede ver acompañada de una sensación de amenaza externa la cual puede tornar al paciente agresivo sobre todo si concomitantemente se acompaña de psicosis (Primary Care Companion 2007).

### **3. Desórdenes no psicóticos – no orgánicos**

En este grupo se vendría a englobar el resto de comportamientos y circunstancias que presenta agitación psicomotriz y/o agresividad con violencia, en pacientes con tendencia a la ira y el pobre control de impulsos.

#### **3.1 Trastornos de personalidad**

El trastorno límite de la personalidad es una condición crónica que se suele presentar en un 2% de las personas en la comunidad (Coid, J., Yang, M., Tyrer, P., Roberts, A., Ullrich, S. 2006) y hasta un 20% de los pacientes con ingresos psiquiátricos (Skodol, A., Gunderson, J., Pfohl, B., Widiger, T., Livesley, W., Siever, L. 2002). Caracterizado por un auto concepto inestable, pobre control de impulsos, inadecuada regulación de las emociones se alteran las relaciones interpersonales propias de este patrón de interacción (McCloskey, M., New, A., Siever, L., et al 2009).

La agresividad que suele presentar el trastorno límite de la personalidad se clasifica en autoagresiva (comportamiento automutilatorio) y también formas de agresividad externalizada dada por conductas como: violencia hacia la pareja, tanto hombres como mujeres, ataques a conocidos del perpetrador, comportamiento criminal agresivo, daño de propiedades, conducta desordenada, embriagarse públicamente, e inclusive el asesinato, fomicidio por ejemplo (Sansone, R., Sansone, L. 2012).

El trastorno sociopático de la personalidad se caracteriza por un patrón de irrespeto de las normas y derechos de otras personas, sus características esenciales los hacen propicios para la agresividad: fraudes o hurtos, agresión a

la gente o los animales, destrucción de la propiedad, o violación grave de las normas (APA 1995).

La conducta agresiva que puede presentar el trastorno sociopático de la personalidad está relacionado tanto con las formas de agresividad reactiva como la instrumental planeada, la última como consecuencia de la falta de habilidad para socializar por la merma en la capacidad de asociar los estímulos emocionales no condicionados y los estímulos condicionados (lo que representa la transgresión), así por ejemplo un paciente criado en un ambiente social propicio para la violencia puede iniciar este comportamiento pero sin experimentar aversión al estrés de las víctimas (Blair, R. 2001).

### **3.2 Trastornos generalizados del desarrollo**

El autismo es un desorden crónico caracterizado por disfunción significativa en la interacción social recíproca y las habilidades de comunicación asociado a conductas estereotipadas y restrictivas y disminución de las actividades e intereses (APA 1995).

El comportamiento agresivo a menudo se puede observar en los pacientes con condiciones del espectro autista (Weller, E., Rowan, A., Elia, J., Weller, R. 1999) así la agitación psicomotriz y la agresividad pueden ser factores pronósticos negativos de esta condición (Korkmaz, B. 2000).

Respecto a las posibles manifestaciones de autismo en la adultez se conoce que pueden tener más desórdenes afectivos y psicóticos que los controles, ambas condiciones que se pueden asociar más a agitación (Mouridsen, S., Rich, B., Isager, T., Nedergaard, N. 2008). El comportamiento agresivo se

puede observar en individuos de funcionamiento alto así como bajo pero es más frecuente en los primeros en situaciones que resulten estresantes como la toma de muestras sanguíneas, (Bronsard, G. Michel Botbol, M., Tordjman, S., 2010), la conducta en estos casos suele ser heteroagresiva, aunque también se suele encontrar la autolesión en este grupo de pacientes. Otras condiciones que se relacionan con conductas disruptivas en adolescentes autistas son factores ambientales, enfermedad psiquiátrica y médica concomitante (Périsse, D., Amiet, C., Consoli A., et al. 2010)

### **3.3 Desorden explosivo intermitente**

El grado de agresividad que experimentan los individuos con esta condición durante los episodios explosivos de la misma están fuera de proporción con los estresores psicosociales que les originan. Esta condición es un diagnóstico de exclusión y hay que descartar otras causas psiquiátricas y médicas primero. Sin que en realidad existan guías claras para establecer esta condición queda a criterio del clínico establecer si la causa de la agresión se debe a esta particular etiología. Se debe a una incapacidad de controlar el impulso agresivo de manera episódica, tratándose principalmente de agresividad reactiva que responde en teoría mejor a las estrategias farmacológicas (Lane, S., Kjome, K., Moeller, F. 2011).

## **Capítulo III**

### **Fármacos para el manejo del paciente agudamente agitado**

Estudiaremos por grupos las características farmacológicas de los medicamentos usualmente empleados para la tranquilización rápida en el manejo de los pacientes agitados. La tabla 2 incluye las variables farmacocinéticas, dosificación, vías de administración de los psicofármacos. A la vez se describirán los hallazgos de los estudios clínicos, revisiones sistemáticas y opinión de expertos.

#### **1. Antipsicóticos**

Corresponde al grupo de psicofármacos también llamados tranquilizantes mayores y neurolepticos, cuya actividad principal es sedativa, sin inducir depresión del sistema nervioso central ni trastorno del sensorio intelecto o de los reflejos. (Gómez, C. 2008).

La manera usual para clasificarlos consiste en una propuesta por clase, teniendo los antipsicóticos de primera generación o típicos y los de segunda generación o atípicos. (Stahl, M. 2008)

##### **1.1 Antipsicóticos típicos**

Específicamente se comentan cuatro psicofármacos más comúnmente empleados en la tranquilización rápida: haloperidol, droperidol, zuclopentixol y clorpromazina.

Los antipsicóticos típicos como grupo comparten una características a considerar en el manejo de la agitación psicomotriz con riesgo de agresividad: la neurolepsis. Definida como un enlentecimiento psicomotor, indiferencia afectiva y quietud emocional (Stahl, M 2008).

La neurolepsis se produce por el bloqueo dopaminérgico de los receptores D2 de dopamina en la vía mesolímbica la cual se encarga de la recompensa para la experimentación de placer tanto de forma fisiológica (comida, orgasmo), como para el efecto adictivo de drogas.

Aunado a esto, el bloqueo de la vía dopaminérgica a nivel mesocortical puede conducir a un síndrome deficitario (Janicak, P., Davis, J., Preskorn, S., et al 1993) similar a los síntomas negativos de la propia esquizofrenia, todo esto incluido en el concepto de neurolepsis.

Los antipsicóticos atípicos también van a tener interacción con otras dianas moleculares, bloqueando receptores muscarínicos, adrenérgicos e histamínicos, cambiando así el perfil de efectos entre los mismos (Stahl, M. 2008).

### **Haloperidol**

Antipsicótico típico empleado desde 1958, corresponde a una butirofenona, e interactúa sobre receptores de D2 de dopamina, bloquea receptores alfa 1 adrenérgicos y en menor medida muscarínicos (Stahl, M. 2008).

El haloperidol conlleva los efectos adversos usuales de los antipsicóticos

típicos con el bloqueo de dopamina a nivel tuberoinfundibular y el aumento de prolactina y disminución de hormona folículo estimulante, con la subsiguiente amenorrea, ginecomastia y galactorrea (Wikaitis, J., Mulvihill, T., Nasrallah, H 2006).

Produce comparativamente más síntomas extrapiramidales por el bloqueo de la vía nigroestriatal, y en menor medida que el resto, efectos cardiovasculares como arritmias e hipotensión ortostática. La tasa de efectos anticolinérgicos también es menor que el resto de antipsicóticos clásicos al igual que la galactorrea (Wikaitis, J., Mulvihill, T., Nasrallah, H 2006) y es menos propenso a causar prolongación de QTc y menor disminución del umbral convulsivo (Bataglia, J. 2005).

El uso estandarizado de haloperidol como fármaco para el manejo de las emergencias psiquiátricas ha sido una constante en los últimos 50 años (Wilhelm, S., Schacht, A., Wagner, T. 2008) y la literatura a nivel mundial sugiere que es el antipsicótico típico más frecuentemente usado para el manejo de la agitación aguda (Bataglia, J. 2005) y es el medicamento estándar para la tranquilización rápida (Petit, G. 2005).

En un estudio multicéntrico (Wilhelm, S., Schacht, A., Wagner, T. 2008) que incluye a 558 pacientes en 102 centros de atención en emergencias, de carácter observacional, no encontró diferencias entre la olanzapina, risperidona y haloperidol para el manejo de la agitación. El uso de haloperidol se acompañaba más frecuentemente del uso de benzodiacepina y se mostraban más sedados que

con el uso de olanzapina sola.

En el estudio de Baldacara (Baldacara, L., Sanches, M., Cruz, D., Parolin, A. (2011) randomizado, a doble ciego, que reclutó a 150 pacientes, los cuales se dividieron en 5 grupos de 30 pacientes: respectivamente se les administró 5 mg de haloperidol, 5 mg de haloperidol con 50 mg de prometazina, 5 mg de haloperidol con 15 mg de midazolam, 20 mg de ziprasidona y 10 mg de olanzapina. El hallazgo que se obtuvo con la monoterapia de haloperidol es control de la agitación en la primera hora de administrado sin diferencias con los antipsicóticos atípicos.

En el estudio de Freeman que consta en una revisión retrospectiva de expedientes de 53 pacientes se encontró que el coste económico del haloperidol intramuscular era mucho menor que para la olanzapina intramuscular (Freeman, D., DiPaula, B., Love, R. 2009).

En la encuesta a expertos (Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. 2005) existe una preferencia por utilizar el haloperidol en combinación con una benzodiacepina, y lo recomiendan usar como monoterapia en caso de un paciente medicamente enfermo. Adicionalmente en el paciente esquizofrénico agitado de primera línea se recomienda el uso de haloperidol más benzodiacepina intramuscular, olanzapina intramuscular o ziprasidona intramuscular sola o en combinación con una benzodiacepina.

McAllister hace notar, sin realizar alguna recomendación de su revisión de guías de manejo, que el uso de haloperidol se puede asociar a síntomas extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno (McAllister Williams, R., Ferrier, I.2002).

El estudio de Battaglia et al (Battaglia, J., Moss, S., Rush, J., Kang, J., Mendoza, R., et al. 1997), metodológicamente concebido como multicéntrico, randomizado a doble ciego y prospectivo comparó la eficacia de loracepam intramuscular y haloperidol intramuscular para la tranquilización rápida en 98 pacientes psicóticos, agitados y agresivos. Se les asignó en grupos aleatorizados en donde recibieron 2 mg de loracepam, 5 mg de haloperidol o ambos y se evaluaron con la escala de síntomas psiquiátricos, la escala de comportamiento agitado y la escala de impresión clínica global y evaluados cada hora posterior a la administración de la medicación, se encontró que las dosis de haloperidol y loracepam son igualmente afectivas para el control de síntomas pero la combinación de ambas es significativamente más efectiva que cualquiera de las 2 usadas en monoterapia. En las primeras 3 horas del uso combinado de los dos psicofármacos había mostrado mayor mejoría, siendo más cooperadores para examen físico, u otro procedimiento diagnóstico y también necesitaban menos aislamiento y restricción mecánica.

En cuanto a alcanzar el estado de sueño los pacientes en tratamiento combinado dormían tanto como el grupo con loracepam y menos que el grupo tratado solo con haloperidol. Además los pacientes manejados solo con haloperidol presentan mayores datos de extrapiramidalismo. El estudio tiene la

limitante de no contar con un control de placebo.

El haloperidol se asocia con una menor tasa de sedación excesiva, hipotensión o prolongación del QT, pero también con más extrapiramidalismo, distonías y acatisia (Mantovani, C., Nobre Migon, M., Alheria, F., Del-Ben M. 2010). El haloperidol tiene relativamente menos incidencia de sedación e hipotensión (Battaglia, J. 2005).

Se muestra efectivo para el manejo de la agitación en la demencia, pero no hay evidencia para su uso rutinario de la agresividad sin agitación de estos pacientes (Lonergan, E., Luxenberg, J., Colford, J., Birks, J. 2002).

### **Droperidol**

Butirofenona de alta potencia similar al haloperidol. Se emplea principalmente como antiemético y para calmar a pacientes que se van a someter a anestesia, sin contar con aprobación para su uso psiquiátrico (Wilson, M., Pepper, D., Currier, G., et al 2012). A finales del milenio adquirió popularidad como fármaco para la sedación rápida en diferentes centros en Estados Unidos (Bataglia, J. 2005) pero luego de una advertencia de la Food and Drug Administration por riesgo de arritmia fatales, a través de prolongación del QT, su uso se disminuyó por el riesgo legal, pese a estudios retrospectivos que no encontraron aumento de la morbi-mortalidad (Chase, P., Biros, M. 2002), (Shale, J., Shale, C., Mati W. 2003) y muchos centros en Estados Unidos descontinuaron su uso por lo anterior (Marco, C., Vaughan, J. 2005).

En comparación con haloperidol los estudios muestran mayor sedación y cantidad de efectos terapéuticos comparables (Bataggia, J. 2005).

Se ha utilizado mayormente para la agitación de forma empírica, sin mayor evidencia, pero cada vez se utiliza menos y es un área con muy poco estudio (Rathbone, J., Mandriota-Carpenter, S., Cure, S. 2004).

### **Clorpromazina**

Fenotiacina alifática, desarrollada en la década de 1950 fue el primer fármaco con que se logró reducir los síntomas psicóticos (Baldessarini, R. 2003).

Considerado de baja potencia es uno de los antipsicóticos que causa mayor sedación a través del bloqueo histaminérgico, disminuye el umbral convulsivo. Además a través de alteración de canales de sodio puede producir prolongaciones del QT y PR, con aplanamiento de las ondas T y depresión del segmento ST, se puede asociar a hipotensión ortostática y comparativamente con otros es de los que más presenta efectos anticolinérgicos periféricos.

En la revisión de McAllister se cita que el uso de clorpromazina tiene muchas desventajas por la tendencia a causar hipotensión, particularmente en el adulto mayor, las dosis altas se asocian a más muertes súbitas y tiene mayor riesgo de estados de inconciencia con la administración intravenosa (McAllister Williams, R., Ferrier, I.2002), también disminución del umbral convulsivo (Mantovani, C., Nobre Migon, M., Alheria, F., Del-Ben M. 2010), además se ha encontrado la

superioridad del haloperidol sobre la clorpromazina (Gerstenzang, M., Krulinsky, T. 1977).

En la revisión sistemática se señala que la evidencia para el uso de la clorpromazina en agitación es limitada, pobre y vieja, existiendo drogas mejor evaluadas en la actualidad se debería evitar el uso de la misma (Ahmed, U., Jones, H., Adams, C. 2010).

### **Zuclopentixol**

El acetato de zuclopentixol es un tioxanteno de depósito que se encuentra disponible en 70 países y no en Estados Unidos. Con la particularidad de un inicio de acción de 15 a 30 minutos y la duración del efecto hasta por 3 días (Chakravarti, S., Muthu, A., Muthu, P. 1990). Tiene comparativamente mayores efectos extrapiramidales y mayor sedación.

El Colegio Real de Psiquiatras de Gran Bretaña lo recomienda en circunstancias excepcionales en pacientes que nunca han recibido antipsicóticos además cuando se haya establecido control parcialmente de la conducta disruptiva con otro antipsicótico o benzodiacepina (McAllister Williams, R., Ferrier, I.2002). Adicionalmente por el efecto que podría durar 3 días, se hacen relevantes aspectos como la necesidad de la sedación más allá de lo necesario, la incapacidad de determinar la etiología del cuadro de agitación dado (Battaglia, J. 2005). Los estudios con este fármaco son escasos y la fuerza de los que se han realizado comparando su efectividad con haloperidol han sido cuestionados (Battaglia, J. 2005).

## **1.2 Antipsicóticos atípicos**

Estos compuestos se suelen diferenciar de los anteriores por el índice de bloqueo serotoninérgico-dopaminérgico. Los atípicos se deberían considerar en el servicio de emergencias debido a que tienen menos riesgo de afectar los signos vitales como la presión arterial y los hacen más seguros (Yildiz, A., Sachs, G. S., Turgay A. 2003) y es la recomendación de primera línea en caso de agitación en paciente con condición psiquiátrica por la Asociación Americana de Psiquiatría de Emergencias (Wilson, M., Pepper, D., Currier, G., et al 2012).

### **Olanzapina**

Fármaco que se comenzó a utilizar en 1995 en pacientes esquizofrénicos (Baldwin y Montgomery 1995 en Schatzber pg 499),. tiene aprobación intramuscular desde el 2004 por la Food and Drug Administration Cañas, F. (2007).

Tiene unión no selectiva a receptores de dopamina con menor efecto extrapiramidal, y como atípico presenta antagonismo de receptores 5 HT2 de serotonina. También posee antagonismo alfa adrenérgico, y antihistamínico lo que puede generar hipotensión y aumento de peso. Los otros efectos adversos importantes se relaciona con el riesgo metabólico de hiperglicemia e hipertrigliceridemia.

En Baldacara (Baldacara, L., Sanches, M., Cruz, D., Parolin, A. 2011) no se encontró diferencias significativas para la reducción de agitación y agresividad

entre haloperidol, olanzapina y ziprasidona. Además los pacientes con olanzapina necesitaban medicación adicional más que con haloperidol, y una menor cantidad de restricción mecánica.

De la revisión sistemática de Cochrane, se extrae que los estudios hasta la fecha con el preparado intramuscular de olanzapina, son éticamente cuestionables pues todos son patrocinados por compañías con intereses pecuniarios en los mismos, se menciona que podría ser de utilidad en el manejo del paciente agudamente agitado, cuando se contraindiquen otros fármacos. El preparado de disolución oral no cuenta con estudios adecuados para su utilización en el paciente agitado. A su vez tiende a producir menos extrapiramidalismo que haloperidol pero mayor a loracepam. Para la agitación y psicosis de los cuadros demenciales de adultos mayores muestra resultados para disminuirla, pero se debería emplear cuando la conducta sea francamente disruptiva por el riesgo mayor de eventos cerebrovasculares, mortalidad, infecciones de la vía aérea superior, edema y síntomas extrapiramidales. En la revisión de artículos Yildiz y Marco (Marco, C., Vaughan, J. 2005), (Yildiz, A., Sachs, G. S., Turgay A. 2003), se encontró que los atípicos entre ellos la olanzapina era similar de efectiva al uso de haloperidol o benzodiacepina para controlar la agitación con menores efectos extrapiramidales que el primero, como también lo señala Cañas en su revisión de artículos (Cañas, F. 2007), quien además anota que si el paciente a larga data necesitara tratamiento oral se hace más efectivo el traslape de un mismo medicamento a otro. Para el manejo de la agitación en

delirium es igualmente efectivo que haloperidol pero con menor extrapiramidalismo (Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J.2007).

En el estudio multicéntrico de Wilhem 2008, se encontró que los pacientes que recibían olanzapina para la agitación se les suministraba menores dosis de benzodiazepinas pero no estadísticamente significativo.

En el estudio de Castle (Castle, D., Udristoiu, T., Kim, C., Sarosi, A, et al 2009) se compara la efectividad de olanzapina, haloperidol, zuclopentixol en vías intramusculares, se encontró una diferencia significativa en las escalas PANSS EC Y CGI-S a las 2 horas de administrado el fármaco, con una N de 1294, esto en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o manía. También se asoció con una menor cantidad de efectos adversos extrapiramidales que haloperidol.

El panel de expertos (Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. 2005), recomienda el uso de olanzapina intramuscular para el paciente agitado psicótico en que no se puede utilizar la vía oral, esta recomendación es de primera línea al igual que la combinación de haloperidol y benzodiazepina intramuscular. También muestra utilidad la vía oral cuando se trata de una agitación propia de un estado maniaco.

No se recomienda la asociación de olanzapina intramuscular con loracepam por reportes de depresión cardiorrespiratoria, hipotensión y bradicardia (Cañas, F. 2007). Tampoco en pacientes con intoxicación por sedantes o alcohol (Battaglia, J. 2005).

## **Risperidona**

Derivado benzisoxazol, que se comercializa en Estados Unidos desde 1994, tiene una afinidad elevada por receptores 5HT<sub>2A</sub> y moderada por receptores D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> de histamina, y alfa 1 y alfa adrenérgicos (Scharvber), teniendo mayor afinidad por los receptores D<sub>2</sub> que el haloperidol (Janssen 1993). Además tiene una baja afinidad por receptores muscarínicos de acetilcolina. La afinidad por receptores alfa adrenérgicos es similar a la de clorpromazina. Los efectos adversos usuales son el aumento de peso y la hiperprolactinemia, además con incrementos graduales en 3 a 7 días es menos probable la hipotensión ortostática (Marder. Meibach 1994), tampoco se ha evidenciado una prolongación significativa del QT en dosis de hasta 25 mg por día (Messotten 1989).

En el estudio multicéntrico de Wilhem (Wilhelm, S., Schacht, A., Wagner, T. 2008) la risperidona no mostró diferencias significativas para el control de la agitación con respecto a haloperidol y olanzapina, y concomitantemente se utilizaba más dosis de benzodiacepina que los que utilizaron olanzapina y haloperidol.

El panel de expertos (Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. 2005), recomienda la risperidona oral en primera línea junto al loracepam para el manejo de la agitación en el contexto de la emergencia y la información clínica insuficiente, también cuando se trata de una agitación propia de un estado maniaco junto a la olanzapina oral. La administración oral de risperidona con

loracepam oral es igualmente efectiva que la combinación de haloperidol y loracepam intramuscular en el paciente que acepta esta vía (Battaglia, J. 2005), Currier, G., Chou, J., Feifel, D., Bossie C. (2004).

Tanto la risperidona como la olanzapina pueden reducir la agresión y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer, pero aumentan el riesgo de extrapiramidalismo y serios eventos cerebrovasculares y deben emplearse según coste beneficio (Ballard,G., Waite, J., Birks, J. 2006).

### **Ziprasidona**

Aprobada para su comercialización en Estados Unidos en 2001. Presenta un cociente 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> elevado, lo que indica la baja tendencia a producir síntomas extrapiramidales y una eficacia potencial para mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia (Schmidt et al 2001). Tiene afinidad relativa por receptores adrenérgicos e histaminérgicos y afinidad muy baja por receptores muscarínicos.

Como efectos adversos usuales se describen la somnolencia, el aumento de peso y prolongación modesta del QTc (Gordon Daniel, D., Copeland, L., Tamminga, C. 2006), pero se puede producir con dosis superiores a los 80 mg y en raros casos (Mantovani, C., Nobre Migon, M., Alheria, F., Del-Ben M. 2010), pero si más frecuente que olanzapina, haloperidol y risperidona (Battaglia, J. 2005).

La ziprasidona intramuscular en Baldacara resultó tan efectiva como la olanzapina y haloperidol (Baldacara, L., Sanches, M., Cruz, D., Parolin, A. 2011) y

en la revisión de Mantovani citado arriba se encuentra que es efectivo en reducir la agitación con menos extrapiramidalismo o sedación excesiva pero a un mayor coste económico y con menos efectos extrapiramidales que haloperidol (Battaglia, J. 2005).

## **Quetiapina**

El panel de expertos (Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. 2005), recomienda el uso de quetiapina oral como segunda línea junto con olanzapina, haloperidol para el manejo de la agitación en el paciente del cual no se cuenta con información clínica suficiente.

## **2. Antihistamínicos**

### **Prometazina**

Molécula antihistamínica con estructura de fenotiacina, es un inhibidor competitivo reversible de la histamina en su receptor H1.

La histamina en el sistema nervioso central intensifica el estado de vigilia a través de receptores que se encuentran principalmente en el hipotálamo. Además puede inducir síntomas anticolinérgicos e hipotensión ortostática.

Históricamente se ha utilizado en combinación con el haloperidol para controlar la agitación y agresividad, basado en sus propiedades sedantes y antimuscarínicas (Huf, G., Countinho, E., Adams C. 2002).

En el estudio de Baldacara en el cual se utilizó 50 mg de prometazina con 5 mg de haloperidol (Baldacara, L., Sanches, M., Cruz, D., Parolin, A. 2011). Se encontró puntaje más altos en las escalas de agitación y agresividad utilizadas a la hora de administrados los medicamentos que con las otras combinaciones usadas, pero también estos pacientes se presentaron con conductas más disruptivas al momento de iniciar la medicación, resulto mejor para controlar la agresividad que la agitación, necesitaban menos medicación adicional, menos contención mecánica y menor cantidad de efectos secundarios que los que recibieron haloperidol solo o haloperidol con midazolam.

En la revisión sistemática de Huf (Huf, G., Alexander, J., Allen, M., Raveendran, N. 2009) se revisaron 4 estudios que incluían 1 117 pacientes en ciudades de la India y Brasil y fueron monitorizados por espacio de 20 minutos a 4 horas, en tratamiento combinado de haloperidol y prometazina para el manejo de la agresividad en pacientes psicóticos ésta resultó más rápidamente tranquilizadora que haloperidol u olanzapina solos, pero sin diferencias en todo el periodo de observación, y menos extrapiramidalismo que cuando se utilizaba haloperidol en monoterapia.

### **3. Benzodiacepinas**

Grupo de psicofármacos que facilitan la neurotransmisión mediada por el ácido gamma amino butírico (GABA), son tanto sedantes como ansiolíticos y cualquiera de estas dos propiedades se relaciona con el efecto terapéutico en la agitación (Battaglia, J. 2005).

Como efecto secundario como grupo se encuentra la sedación excesiva, la ataxia, la depresión respiratoria y la desinhibición paradójica (Battaglia, J. 2005), esta última puede ocurrir en altas dosis del fármaco, daño estructural cerebral, retardo mental y demencia y su incidencia es realmente baja (Dietch, J., Jennings, R. 1988).

En cuanto al manejo de los pacientes esquizofrénicos no se recomienda su uso rutinario como monoterapia y queda duda de la necesidad de usarlo como adyuvante, solo en los casos en los que se busque manejar la agitación (Volz, A., Khorsand, V., Gillies, D., Leucht, S. 2007). En el delirium que no se deba a abstinencia alcohólica no hay evidencia que apoye su uso y faltan estudios adecuados para recomendar su uso (Lonergan, E., Luxenberg, J., Areosa Sastre, A. 2009).

Se recomienda como agente primario en el caso de agitación en cuadros de intoxicación por estimulantes y drogas recreativas (Wilson, M., Pepper, D., Currier, G., et al 2012).

No se reportan importantes diferencias entre las benzodiazepinas y antipsicóticos en el manejo de la agitación del paciente psicótico y la disminución de extrapiramidismo se puede encontrar también con la combinación de prometazina y antipsicótico y muchos de los estudios no identifican con claridad los posibles efectos adversos de las benzodiazepinas como la depresión respiratoria (Gillies, D., Beck, A., McCloud, A., Rathbone, J. 2010).

En la encuesta a 50 expertos (Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. 2005), se llegó a consenso de que las benzodicepinas como grupo se prefieren cuando no existe un diagnóstico claro del cuadro, cuando no existe una farmacoterapia específica para la condición (trastornos de personalidad por ejemplo), o cuando el diagnóstico lo amerita específicamente. La combinación de benzodicepina intramuscular con antipsicótico típico parenteral es superior que el solo uso del antipsicótico (Yildiz, A., Sachs, G. S., Turgay A. 2003)

### **Midazolam**

En el estudio de Baldacara se obtuvieron los peores resultados con la combinación de haloperidol y midazolam en cuantos a efectos adversos, mostraban los mayores puntajes en las escalas de agresividad y agitación, necesitaban mayor restricción mecánica, sedación excesiva y necesidad de aplicar más medicación. Además se encontraron la mayor cantidad de pacientes sin respuesta a las doce horas probablemente por la vida media corta del midazolam y reacción paradójica al mismo (Baldacara, L., Sanches, M., Cruz, D., Parolin, A. 2011).

El midazolam se puede utilizar de forma intramuscular y tiene menos riesgo de depresión respiratoria que su aplicación intravenosa, tiene un perfil de acción rápido y una vida media corta lo que facilita que se pueda utilizar en combinación con otros fármacos de vida media más larga (Mantovani, C., Nobre Migon, M., Alheria, F., Del-Ben M. 2010), la mayoría de los pacientes se duermen con el uso intramuscular del mismo y su efecto solo dura entre 1 y 2 horas (Battaglia, J. 2005).

## **Loracepam**

Es la única benzodiazepina con una absorción intramuscular consistente, completa y rápida (Battaglia, J. 2005).

El panel de expertos (Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. 2005), recomienda el uso de loracepam oral o intramuscular dependiendo en la posibilidad del paciente para aceptar la vía oral como medicación de primera línea en caso de tranquilizar a un paciente sin la suficiente información clínica del cuadro ante la emergencia. Se anota que la benzodiazepina de elección para uso intramuscular debe ser el loracepam (McAllister Williams, R., Ferrier, I.2002) y las benzodiazepinas por su índice terapéutico amplio son una alternativa a los antipsicóticos. Muestra una eficacia igual al haloperidol en el paciente agitado (Battaglia, J. 2005). Una consideración en cuanto a su manejo es que el fármaco en su presentación parenteral debe ser refrigerado, lo que en practicidad puede limitar su uso (Battaglia, J. 2005) y tiene la ventaja que el uso combinado con haloperidol se puede administrar en la misma jeringa (Battaglia, J. 2005).

Tabla 2 Características farmacológicas de los psicofármacos mas comúnmente empleados en el manejo del paciente agresivo

Fármaco	Clase	Vida media	Vías administración	Dosis inicio (mg)	Inicio de acción	Metabolitos activos	Metabolismo
Haloperidol	Antipsicótico Butirofenona	21 - 24 horas	Oral Intramuscular Intravenoso	1 - 10	20 min	Hidroxi-haloperidol	Hidroxilación Metilación hepática Citocromos 2D6 3A4 Excreción fecal urinaria
Clorpromazina	Antipsicótico Fenotiazina	23 - 37 horas	Oral Intramuscular Intravenosa	25 -50	30-60 min	Hidroxi-clorpromazina	Hidroxilación Metilación hepática Citocromos 2D6 3A4 Excreción fecal urinaria
Prometazina	Antihistamínico Fenotiazina	7 - 14 horas	Intramuscular Intravenosa	25-50	20 min		Hidroxilación Metilación hepática Citocromos 2D6 3A4 Excreción fecal urinaria
Olanzapina	Antipsicótico tienobenzodiazepina	21 - 54 horas	Oral Intramuscular Disolución oral	10	15-45 min	4- N- desmetil olanzapina 10-N-glucoronido	Hepática citocromo 1A2,2D6, monooxigenasa 3 con flavina Excreción urinaria y heces
Risperidona	Antipsicótico Benzisoxasol	20 horas	Oral Intramuscular Disolución rápida	1-4	Días	Paliperidona	Citocromo 2D6 Excreción urinaria y heces
Ziprasidona	Antipsicótico 2 generación	7 horas	Oral Intramuscular	10	30 min		Hepático citocromo 3A4. Excreción urinaria y heces
Quetiapina	Antipsicótico Dibenzotiazepina	6 horas	Oral	25-250	30 min	11 metabolitos sin efecto farmacológico	Hepática citocromo 3A4 Excreción urinarios y heces
Zuclopentixol	Atipsicótico Tioxanteno	20 horas	Oral Intramuscular	20 - 150			Hepática citocromos 3A4 y 2D6 Excreción urinaria y heces
Droperidol	Antipsicótico butirofenona	134 minutos	IM IV	2.5 - 5	3- 10 min		Hidroxilación Metilación hepática Citocromos 2D6 3A4 Excreción fecal urinaria
Loracepam	Benzodiazepina	8 a 30 horas	Oral Intramuscular	0,5 -2	15- 20 min		Conjugación hepática
Clonacepam	Benzodiazepina	30 a 100 horas	Oral	0.5 -2	15-20 min	Ninguno	Hepática Citocromos
Midazolam	Benzodiazepina		Intravenoso intramuscular	1-2	0,5 - 5 min	Hidroximetil-midazolam	Hepática Citocromos

## **Capítulo IV**

### **Análisis integrativo de la información**

Entender en pleno el concepto de la agitación psicomotriz, el cómo ésta se asocia a comportamiento potencialmente agresivo, cuales son algunos de los determinantes de estas condiciones y las posibles patologías, para finalmente especificar el abordaje desde el punto de vista farmacológico constituye un reto difícil de aprehender.

Porque desde la visión médica, el manejo biólogo implica el conocer, idealmente, el sustrato fisiológico y bioquímico de un fenómeno, con el fin de poder incidir farmacológicamente sobre las vías neuro-funcionales de la agitación y la agresividad. Desde aquí nos encontramos con limitaciones pues la conducta agresiva y la agitación son fenómenos heterogéneos con bases fisiológicas no por completo conocidas.

De manera resumida podemos acotar que la agitación se presenta en una vía cortico-estriada-talámica, para la agresividad una vía amígdalo-hipotálamo-prefrontal, ambas vías se encuentran reguladas por núcleos del tallo cerebral que implican a un número diverso de neurotransmisores: serotonina, dopamina, GABA, glutamato, noradrenalina, sustancia P, entre otros.

A su vez si pensamos en la condiciones múltiples que ocasionan agitación desde las enfermedades médicas generales, incluyendo los efectos de sustancias psicoactivas y la variada gama de condiciones psiquiátricas desde trastornos

psicóticos a cuestiones situacionales, nos encontraremos con una fisiopatología aun más variada de la citada arriba.

Entonces medicar el binomio agitación-agresividad se realiza más desde una farmacoterapia empírica, en donde suponemos el resultado de la misma de manera global, buscando la tranquilización rápida, término que involucra el cese de la conducta potencialmente lesiva sin la sedación excesiva del paciente.

Es necesario conocer de manera más bien esquemática lo que sucede en el paciente agitado y tratar de incorporar este conocimiento al quehacer clínico para replantearse algunas de las estrategias a seguir, desde las posibilidades que los fármacos ofrecen.

### **Consideraciones puntuales acerca de los estudios**

No hay diseños de estudios ideales a doble ciego, multicéntricos, randomizados, con placebo y sin conflictiva ética, esto último a propósito que los antipsicóticos atípicos son fármacos más caros que los medicamentos convencionales utilizados en el medio nacional para el manejo de los pacientes agresivos y/o agitados, por lo que estudios de otra índole serían necesarios para evaluar el coste beneficio, de hecho la combinación de haloperidol con prometazina es un tercio más barata que la utilización de olanzapina intramuscular.

El diseño de estos estudios es complejo, pues al tratarse de una situación de emergencia en donde la integridad del paciente y del personal que se encarga

de su atención están en riesgo, el incluir un consentimiento informado, totalmente necesario para un diseño metodológico y bioéticamente adecuado, es sumamente complejo. Esto involucra idealmente presentarle al paciente la posibilidad de participar en el estudio, en un usuario que podría no tener todas las características para consentir libremente. A su vez el utilizar un placebo en un paciente con una emergencia constituye una conflictiva bioética que riñe con principios básicos como la beneficencia y la no maleficencia.

El asignar el fármaco a doble ciego también constituye un problema metodológico. En la mayoría de los estudios naturalísticos los pacientes que reciben antipsicóticos atípicos no tienen agitación severa, no tienen intoxicación por sustancias y no se encuentran medicamente comprometidos, pero ya de base partimos de paciente menos complejos y de cierta forma preseleccionados con características que muchas veces no tendrá un usuario en las condiciones clínicas usuales. También a la hora de recomendar un fármaco se debería tener muy en claro a la población que se utilizó para no inferir y extrapolar resultados a otros contextos.

No existe fármaco a la fecha que no esté exento de complicaciones y efectos secundarios para la intervención del paciente agitado. Cabe pensar siempre en los efectos extrapiramidales y las complicaciones cardiovasculares de los antipsicóticos; la depresión respiratoria y la sobre-sedación con benzodiazepinas, para mencionar los más frecuentes y previsibles, así que en el contexto de una emergencia es igual de importante la eficacia del fármaco como la seguridad de su uso.

De la diferente bibliografía estudiada se desprende un histórico acostumbramiento a combinaciones de medicación, que previo no han contado con los mejor evidencia para validar su uso, y ha sido la experiencia la que ha dictado el manejo psicofarmacológico de estos usuarios.

Así sobreviene la combinación de haloperidol y loracepam intramuscular como uno de las terapias más utilizadas para el manejo de la agresividad, en posteriores estudios se ha encontrado la eficacia de la misma, pero sin ser superior a otros fármacos, faltando estudios que lo comparen adecuadamente con la otra combinación usualmente empleada de haloperidol y prometazina. En estudios separados se desprende, y se infiere con cautela, que las combinaciones de psicofármacos son más efectivas para manejar la agitación, mostrando eso si, una reducción de los efectos extrapiramidales del haloperidol cuando se combina ya sea con loracepam o prometazina, y no necesariamente una mayor sedación que con el uso del loracepam solo. De hecho el haloperidol con décadas de existencia en el mercado es uno de los psicofármacos más seguros para el uso en emergencias, y es adversado en las revisiones de expertos por el extrapiramidalismo secundario, y se propone que su uso siempre sea acompañado de loracepam salvo en el paciente medicamente enfermo, esto debido a la posible sobre-sedación al utilizar la benzodiacepina, la polifarmacia que expone a más efectos adversos al paciente y a que las mismas pueden agravar condiciones que comprometen el funcionamiento del sistema nervioso central.

Cabrá preguntarse si el uso de prometazina y haloperidol supone seguridad y eficacia equivalente a haloperidol más loracepam, estudios que quedan pendientes por realizar para demostrar o no esta posibilidad.

Se hace mención que los mismos efectos secundarios del fármaco pueden incidir negativamente en la posterior adherencia del paciente a la terapéutica que se quiera utilizar, pues el primer encuentro con el psicofármaco se puede relacionar con una mejor aceptación del mismo (Cañas, F. 2007), pero en realidad aparece la duda de si esto incidirá negativamente a largo plazo en el beneficio farmacológico de los pacientes y la adherencia a la medicación, además los estudios no han medido esto específicamente y se trata más bien de una apreciación. En otras latitudes se tiende a manejar a los pacientes con atípicos como primera elección ante cuadros de corte psicótico, por lo que emplear un atípico también sería una cuestión más sensata pues se incide desde un inicio en las mismas dianas de neurotransmisores que el antipsicótico que emplearemos a largo plazo ofrece.

La falta de estudios de antipsicóticos atípicos con benzodiazepinas, salvo la combinación de loracepam con ziprasidona y risperidona oral con loracepam oral, dificultan también realizar una comparación uno a uno, entre olanzapina intramuscular más loracepam y haloperidol más loracepam. Se podría suponer que al existir un mejor control de la agitación de haloperidol en combinación, también al combinar la misma olanzapina, cuestión aun no demostrada y que también tendría un coste económico mayor.

La prometazina muestra una tranquilización más rápida con el uso concomitante de haloperidol, se ignora con claridad si este beneficio también se obtiene de combinarla con olanzapina o ziprasidona.

Otras moléculas antipsicóticas típicas como el droperidol, la clorpromazina, el zuclopentixol aparecen como útiles pero con información insuficientes para ser medicamentos de primera elección. Así que no se podría recomendar un antipsicótico francamente superior a otro para la agitación y agresividad.

Como grupo los atípicos son similares en eficacia, con una menor tendencia a causar síntomas extrapiramidales, aun con limitaciones desde los estudios para correlacionar el uso en tratamiento combinados, pero más asociados a prolongaciones del QT, necesidad de más dosis de medicación posteriores y mayor restricción mecánica.

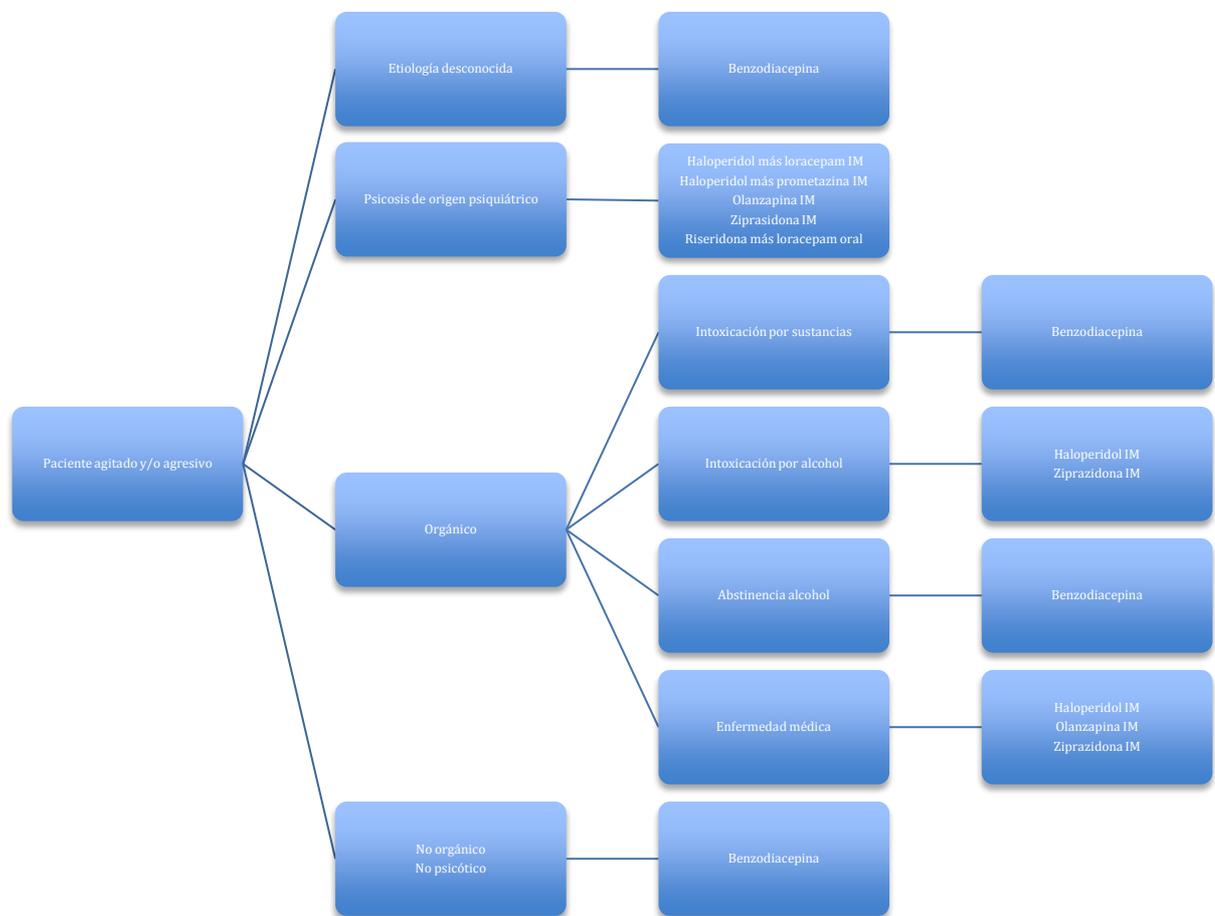
De las benzodiazepinas a utilizar la elección recae en el loracepam, dado por su absorción intramuscular estable, vida media corta, menos potencial de interacción farmacológica, menor metabolismo hepático (Tabla 2), lo que la hace en teoría superior al midazolam, la combinación de este con antipsicóticos se asocia a necesidad de más dosis, efecto paradójico, y con el uso intravenoso mayor sedación alejándonos del concepto de la tranquilización rápida.

Otro problema usual al que se enfrenta el clínico en el manejo de la agitación psicomotriz es la necesidad de la especificidad diagnóstica, se podría suponer que antipsicóticos se reservarían para pacientes con patologías dentro del espectro psicótico, las benzodiazepinas principalmente para la agitación producto del uso y abstinencia de sustancias, y para condiciones que no se producen dentro de la psicosis: los trastornos de personalidad, cuestiones situacionales, etiologías médicas específicas como agitación en la epilepsia. Así tendríamos que las benzodiazepinas tendrían un perfil más amplio de posibilidades en donde sería la primera elección, inclusive en la agitación en donde se ignora la causa del episodio.

Considerando lo expuesto respecto a las dianas moleculares múltiples donde se asienta la agresividad y agitación se pensaría en los antipsicóticos como fármacos ideales pues se relacionarían a nivel bioquímico con muchos diversos neurotransmisores, las benzodiazepinas resultan igualmente de efectivas, al interaccionar con GABA, el neurotransmisor inhibitorio por excelencia en la corteza cerebral regulando uno de los pasos finales en la ejecución de la conducta agitada, esto de nuevo se correlaciona con la posibilidad de etiologías diversas en que es viable el uso de las benzodiazepinas.

A manera de síntesis se propone un algoritmo para integrar la información medicamentosa de manera más esquemática, este se trata de una propuesta para tratar de integrar la información analizada y no una vía definitiva de manejo para la agitación y agresividad.

Figura 3 Algoritmo para manejo farmacológico de la agitación/agresividad



El paciente agitado y/o agresivo se podría clasificar rápidamente en cuatro categorías principales, pensando en los grupos diagnósticos: psicótico, orgánico, no orgánico – no psicótico y de etiología desconocida. Para este ultimo grupo se sugiere el uso de benzodiazepina y siempre la vía de elección como en los otros grupos es la oral en tanto sea posible.

Para los pacientes del espectro psicótico en todo caso siempre se debe utilizar un antipsicótico, sin que ninguno sea francamente superior, se debe considerar el perfil de efectos adversos e idealmente conocer la susceptibilidad a efectos extrapiramidales o cardiovascular para escoger si la combinación, la monoterapia o las moléculas atípicas sean las preferidas.

Para los pacientes orgánicos el abanico de etiología se abre, en los casos de intoxicación por sustancias estimulantes y abstinencia etílica se recomienda las benzodiazepinas, para la intoxicación etílica y enfermedad médica con repercusión en la conducta las benzodiazepinas la podrían empeorar eventualmente así que se podría utilizar un antipsicótico.

Finalmente en etiología desconocida por la vida media corta se propone para la tranquilización rápida el uso de una benzodiazepina, mientras se establece con mayor claridad la etiología del paciente.

## **Conclusiones**

La agitación psicomotriz es un complejo síndrome, pobremente entendido, que involucra un estado de sobreproductividad motora y mental, con conductas que pueden suponer riesgo de agresividad en el paciente, con una posible base neuroanatómica cortico-estriado-talámico.

La agresividad puede darse en el contexto de un paciente agitado, pero no nace exclusivamente de este previo, y se da en de formas básicas: reactiva-afectiva-defensiva- impulsiva y planeada-instrumental-proactiva.

La violencia es un término a diferenciar en el contexto clínico pues involucra una condición franca de lesionar al otro en el desconocerlo como igual e involucra la necesidad de estructurarlo desde otro marco teórico más allá de la visión médica.

La presentación de la agitación y/o agresividad desde la etiología muestra un variada posibilidad de componentes etiológicos lo que hace la presentación de los pacientes muy heterogénea aun más difícil de clasificar.

No existe fármaco francamente superior a otro para el manejo del paciente con potencial riesgo agresivo.

El concepto a manejar como meta en los pacientes agitados y/o agresivos es la tranquilización rápida y no la sobredación del paciente.

El haloperidol con larga historia de uso efectivo para el manejo de la agitación implica la mayor posibilidad de extrapiramidalismo. Tiene más estudios que el resto de los antipsicóticos típicos pero de esto no se puede inferir que sea más efectivos que los otros.

Entre los antipsicóticos atípicos existe conflictiva ética en los estudios, menos tiempo en el mercado, y no se muestran superiores entre ellos ni con los típicos o benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas, pese a no inducir neurolepsis, son equivalentes en el manejo para la tranquilización rápida como los antipsicóticos.

## **Recomendaciones**

Realizar estudios, por lo menos observacionales, teniendo en cuenta al población específica con la que se trabaja en nuestro medio.

Comparar la efectividad de prometazina-haloperidol contra haloperidol-loracepam.

Homogenizar estudios respecto a la población en estudio, desde la etiología y grado de agitación que se presente.

Realizar estudios para mejorar la confiabilidad diagnóstica de los cuadros que se acompañan de agitación psicomotriz y potencial conducta agresiva.

## Bibliografía

American Psychiatric Association (1995) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* Masson p, 779.

Ahmed, U., Jones, H., Adams, C. (2010). Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4

Allen, M., Currier, G., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. (2005). Expert consensus guidelines on the treatment of behavioral emergencies. *Journal of Psychiatric Practice*. November (11):suppl 1 S5-S25.

Allen M., Currier G. (2004). Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services. *General Hospital Psychiatry*.26(1):42-49.

Baldacara, L., Sanches, M., Cruz, D., Parolin, A. (2011). Rapid Tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. Vol 33(1) 30-39.

Baldessarini, R. (2003). Goodman y Gilman:Las Bases farmacológicas de la terapéutica. Décima Edición Mc Graw Hill. México.

Ballard,G., Waite, J., Birks, J. (2006). Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1.

Bandura, A.(1975) Modificación de la conducta: análisis de la conducta. Editorial Trillas México.

Battaglia, J., Moss, S.,Rush, J., Kang, J.,Mendoza, R., et al. (1997). Haloperidol, loracepam or both for psychotic agitation?. A multicenter, prospective, double blind, emergency deparment study. *American Journal of emergency medicine*. Vol 15(4) 335-340.

Battaglia, J. (2005) Pharmacological management of Acute Agitation. *Drugs*. 65,9. 1207-1222.

Belgamwar, R., Fenton, M.(2005). Olanzapine IM or velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.

Blair, R. (2001). Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71: 727-731.

Brook, J., Brook, D., Rosen, Z., Rabbit C. (2003). Earlier marijuana use and later problem behavior in Colombian youths. *Journal of American Academy Children and Adolescent Psychiatry*; Apr 42(4): 485-492.

Bronsard, G. Michel Botbol, M., Tordjman, S., (2010) Aggression in Low Functioning Children and Adolescents with Autistic Disorder. *PLoS One.*; 5(12): e14358.

Cadoret, R., Leve, L., Devor, E. (1997) Genetics of aggressive and violent Behavior *The Psychiatric Clinics of North America* vol 20 num 2, jun 301 -322.

Cañas, F. (2007). Management of agitation in the acute psychotic patient efficacy without excessive sedation. *European Neuropsychopharmacology* , 17 suppl 2, s 108-114.

Castle, D., Udristoiu, T., Kim, C., Sarosi, A, et al(2009). Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: Comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation . *World Journal of Biological Psychiatry*; 10(1) 43-53.

Cohen-Mansfield, J. (2003). Agitation in the Elderly: Definitional and theoretical conceptualizations. En : Hay DP, Klein DT, Grossberg GT, Kennedy JS, editor. *Agitation in patients with dementia: A practical guide to diagnosis and management.* Washington, DC , American Psychiatric Publishing;. pp. 1–21.

Coid, J., Yang, M., Tyrer, P., Roberts, A., Ullrich, S. (2006) Prevalence and correlates of personality disorder in Great Britain. *Br J Psychiatry.* May;188:423-31.

Collins, J., Messerschmidt, P. (1993) Epidemiology of alcohol related violence. *Alcohol Health and Research World*; 17:93-100.

Corrigan P, Watson A. (2005) Findings from the National Comorbidity Survey on the frequency of violent behavior in individuals with psychiatric disorders. *Psychiatry Res.*;136:153–162.

Currier, G., Chou, J., Feifel, D., Bossie C. (2004). Acute Treatment of Psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and loracepam versus intramuscular treatment with haloperidol and loracepam. *Journal of Clinical Psychiatry*; 65: 386-394.

Chakravarti, S., Muthu, A., Muthu, P. (1990). Zuclopenthixol acetate: single dose treatment for acutely disturbed psychotic patients. *Curr Med Res Opin*; 12: 58-65.

Chakrabarti, A., Whicher, E., Morrison, M., Douglas-Hall, P.(2007) 'As required' medication regimens for seriously mentally ill people in hospital. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 3.

Chase, P., Biros, M. (2002). A retrospective review of the use and safety of droperidol in a large, high risk, inner city emergency department patient population. *Acad Emerg Med*;9: 1402-1410.

Darke, S., Torok, M., Kaye, S., Ross, J., Mcketin, R. (2010) Comparative rates of violent crime among regular methamphetamine and opioid users: offending and victimization. *Addiction*; 105 (5): 916-919.

Day, R. (1999), Psychomotor agitation: poorly defined and badly measured. *Journal of Affective Disorders*. Volume 55, Issue 2 , Pages 89-98.

Delgado-Escueta A., Mattson, R., King L., et al (2002) The Nature of aggression during epileptic seizures *Epilepsy Behavior*, Dec 3(6) 550-556

Del-Ben C..M, Marques J.M., Sponholz A., Zuardi A.W. (1999). Psychiatric emergency service in a university general hospital: a prospective study. *Revista Saude Publica* 33 (5) 470 – 476.

Denison, M., Paredes, A., Booth, J. (1997) Alcohol and cocaine interactions and aggressive behaviors. *Recent Dev Alcohol*;13: 283-303.

Dietch, J., Jennings, R. (1988). Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*; 49: 184-188.

Ensor, T., Godfrey, C. (1993) Modelling the interactions between alcohol, crime and the criminal justice system. *Addiction*; 88:477-487.

Feldmann ,T. (2001). Bipolar disorder and violence. *Psychiatry Q*. 72:119–129.

Fernández, V., Murcia, E., Sinisterra J., Casal, C., Gómez, M. (2009). Management of the agitated patient in the emergency department. *Emergencias*, 21: 121-132.

Freeman, D., DiPaula, B., Love, R. (2009). Intramuscular Haloperidol versus Intramuscular Olanzapine for Treatment of Acute Agitation: A Cost-Minimization Study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*;29(8) 930-936.

Friedman, A., Glassman, K., Terras, A. (2001), Violent behavior as related to use of marijuana and other drugs. *Journal of Addictive Diseases*; 20(1): 49-72.

Galanter, M. (1997) Recent developments in alcoholism. *Alcohol and violence: Epidemiology , neurobiology, psychology, family issues*. New York: Plenum Press.

Gerstenzang, M., Krulinsky, T. (1977). Parental haloperidol in psychiatric emergencies: Double blind comparison with chlorpromazine. *Dis Nerv Syst*; 38: 581-583.

Gillies, D., Beck, A., McCloud, A., Rathbone, J. (2010). Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 4

Gonzalez Pacheco, J., (2008) *Psiquiatría Clínica diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos*. Carlos Gomez Restrepo, 3 edición Bogota Editorial Médica Internacional Cap 60.

Gordon Daniel, D., Copeland, L., Tamminga, C. (2006). *Tratado de Psicofarmacología*. Schatzberg Nemeroff. Masson Barcelona.

Gray, G. (2004). *Psiquiatría Basada en la Evidencia*. Ars Medica. Barcelona España.

Gomez, C. (2008). Antipsicóticos. En Gómez, R., Hernandez, G., Rojas, A., Santacruz, H., Uribe. *Psiquiatría Clínica diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos*. 3 edición. Editorial Médica Internacional. Bogotá.

Hastings, J., Hamberger, K., (1997). Sociodemographic predictors of violence. *The Psychiatric Clinics of North America*. Vol 20, num 2, 323 -335.

Higgins, E., George M. (2007). *The Neuroscience of Clinical Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia USA

Huertas, D., López-Ibor, J., Crespo, M. (2005) *Neurobiología de la agresividad humana*, Ars Medica primera edición, España.

Huf, G., Coutinho, E., Adams C. (2002). TREC-Rio trial: a randomized controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms. *BMC Psychiatry*;2:11

Huf, G., Alexander, J., Allen, M., Raveendran, N.(2009). Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3.

Janicak, P., Davis, J., Preskorn, S., et al (1993). *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins.

Jost, B., Grossberg, G. (1996) The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer disease : a natural history study. *Journal of American Geriatric Soc*. Sep 44(9)1078-1081.

Kalbermatter, M. (2006). *Violencia: ¿escencia o construcción?, ¿victimas o victimarios?*. Primera Edición, Córdoba, Brujas.

Korkmaz, B. (2000). Infantile autism: adult outcome. *Sem Clin Neuropsychiatry*;5:164-170

Lane, S., Kjome, K., Moeller, F. (2011) *Neuropsychiatry of aggression*. *Neurology Clinics February 29 (1):49-vii*

- Lehman, A., Lieberman, J., Dixon L.(2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2 ed., *American Journal of Psychiatry* 161 (2 suppl)1-56.
- Lindenmayer, JP. (2000) The pathophysiology of agitation. *Journal of Clinical Psychiatry*. 61 Suppl 14:5-10.
- Lonergan, E., Luxenberg, J., Areosa Sastre, A. (2009). Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 4.
- Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J.(2007). Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.
- Lonergan, E., Luxenberg, J., Colford, J., Birks, J.(2002). Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.
- Mantovni, C., Nobre Migon, M., Alheria, F., Del-Ben M. (2010). Managing agitated or aggressive patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. Vol 32 (supl 2) s96-s103.
- Marcangelo, M. Ovsiew F. (2007). Psychiatric aspects of Epilepsy. *Psychiatrics Clinics of North America*. Dec 30(40) 781-802.
- Marco, C., Vaughan, J. (2005). Emergency management of agitation in schizophrenia. *American Journal of Emergency Medicine*. 23: 767-776
- McAllister Williams, R., Ferrier, I.(2002) Rapid tranquillisation: time for reappraisal of options for parental therapy. *British Journal of Psychiatry*, 180: 485 -489.
- McCloskey, M., New, A., Siever, L., et al (2009). Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder *J Psychiatry Res* August; 43(12): 1036–1048.
- Mouridsen, S., Rich, B., Isager, T., Nedergaard, N. (2008) Psychiatric disorders in individuals diagnosed with infantile autism as children: a case control study. *J Psychiatr Pract*. Jan;14(1):5-12.
- Ng, A., Zeller, S., Rhoades, R. (2010). Clinical Challenges in the Pharmacologic Management of Agitation *Primary Psychiatry*.17(8):46-52.
- Pelletier, I., Landreville, P. (2007). Discomfort and agitation in older adults with dementia *BMC Geriatr*. 2007; 7: 27.
- Périsse, D., Amiet, C., Consoli A., et al. (2010) Risk Factors of Acute Behavioral Regression in Psychiatrically Hospitalized Adolescents with Autism *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. May; 19(2): 100–108.

- Petit, G. (1997). The Developmental course of violence and aggression: mechanisms of family and peer influence. *The Psychiatric Clinics of North America* vol 20 num 2, jun 283 -299.
- Petit, G. (2005). Management of the acutely violent patient. *The Psychiatric Clinics of North America*. Vol 28: 701-711.
- Pollanen, M., Chiasson, D. Cairns, J. (1998) Unexpected death related to restraint for excited delirium: a retrospective study of deaths in police custody and in the community. *CMAJ*. 158(12): 1603-1607.
- Primary Care Companion (2007) Managing Bipolar Disorder From Urgent Situations to Maintenance Therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*. 9(5): 367-380.
- Rathbone, J., Mandriota-Carpenter, S., Cure, S. (2004). Droperidol for acute psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1.
- Sachdev, P., Kruk J. (1996) Restlessness: the anatomy of a neuropsychiatric symptom. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry*, 30: 38 -53.
- Sachs, G.S. (2006). A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *Journal of Clinical Psychiatry*. 67 Suppl 10:5-12
- Sadock, B., Sadock V. (Eds.) (1995) *Kaplan y Sadock Sinopsis de Psiquiatría* 10 edición Baltimore Lippincott Williams & Wilkins.
- Sagástegui, A. (2005) *Psiquiatría*. Alarcón, R., Mazzoti G., Nicoli H., editores, 2 edición, Manual Moderno, México cap 27 p 866.
- Sansone, R., Sansone, L. (2012). Borderline personality and externalized aggression. *Innovations in Clinical Neuroscience*. March; 9(3): 23-26.
- Santacruz, H. (2008). Antipsicóticos. En Gómez, R., Hernandez, G., Rojas, A., Santacruz, H., Uribe. *Psiquiatría Clínica diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos*. 3 edición. Editorial Médica Internacional. Bogotá.
- Siegel, A., Bhatt, S., Bhatt, R., Zalcman, S. (2007) The Neurobiological Bases for Development of Pharmacological Treatments of Aggressive Disorders *Current Neuropharmacology*; 5: 135-147 135 .
- Shale, J., Shale, C., Mastin, W. (2003). A review of the safety and efficacy of droperidol for the rapid sedation of severely agitated and violent patients. *Journal of Clin Psych*; 64:500-505.
- Skodol, A., Gunderson, J., Pfohl, B., Widiger, T., Livesley, W., Siever, L. (2002). The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure *Biol Psychiatry*. Jun 15;51(12):936-50
- Soutullo, C., Figueroa, A., Miranda, E., Castro, P (2011). *Enfermedad Bipolar o maníaca depresiva*. *Medicine*. 10(84): 5684-5692

Soyka, M., Ufer, M. (2002), Aggressiveness in schizophrenia: prevalence, psychopathological and sociodemographic correlates. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 70:171-177.

Stahl, M. (2008). *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific basis and practical applications*. 3 edición Cambridge University Press. Estados Unidos.

Steiner, H., Silverman, M., Karnik, N., Huemer J., Plattner, B., Clark C., Blair, J., Haapanen, R. (2011). Psychopathology, trauma and delinquency: subtypes of aggression and their relevance for understanding young offenders. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 5:21, 1-11.

Swanson J, Holzer C, Ganju V. et al. (1990) Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry*. 41:761-770

Sztajnkrzyca, M., Baezz A. (2005) Cocaine, excited delirium and sudden unexpected death. *Emerg Med Serv*.34(4): 77-81

Takeuchi, A, Ahern, T., Henderson, S. (2010). Exited delirium. *Western Journal of Emergency Medicine*. 12(1) 77-83.

Volavka, J. (2011) Violent Crime, Epilepsy, and Traumatic Brain Injury . *PLoS Med*. 2011 December; 8(12): e1001148.

Volz, A., Khorsand, V., Gillies, D., Leucht, S.(2007). Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1.

Yildiz, A., Sachs, G. S., Turgay A.(2003) Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emergency Medicine Journal* ;20:339-346

Weller, E., Rowan, A., Elia, J., Weller, R. (1999) Aggressive behavior in patients with attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder and pervasive developmental disorders. *Psychiatry De J. Clin*; 60(suppl) S5-S11.

Wilhelm, S., Schacht, A., Wagner, T. (2008) Use of antipsychotics and benzodiazepines in patients with psychiatric emergencies: Results of an observational trial. *Bio Med Central Psychiatry* , 8:61.

Wikaitis, J., Mulvihill, T., Nasrallah, H. (2006). Antipsicóticos clásicos. En Schatzberg, A., Nemeroff, C. *Tratado de Psicofarmacología*. Masson, Barcelona.

Wilson, M., Pepper, D., Currier, G., et al (2012). The Psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *Western Journal of Emergency Medicine*. 13(1) 26-34.