

11241

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ"

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN
PSIQUIATRIA GENERAL.**

**TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL - OXCARBAZEPINA VS
HALOPERIDOL - PLACEBO EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS
AGRESIVOS E IMPULSIVOS: UN ESTUDIO DOBLE CIEGO.**

ALUMNA: MARIA DEL CARMEN JUAREZ TOLEDO.

TUTORES:

TEORICO: 
DR. MIGUEL HERRERA E.

METODOLOGICO: 
DR. JORGE ANDRES PEÑA.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO

TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL - OXCARBAZEPINA VS
HALOPERIDOL - PLACEBO EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS
AGRESIVOS E IMPULSIVOS: UN ESTUDIO DOBLE CIEGO.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dra. María del

Charmen Juárez Toledo

FECHA: 13-11-03

FIRMA: [Firma]

AGRADEZCO:

**AL DR. MIGUEL HERRERA ESTRELLA.
JEFE DEL TERCER PISO DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY
BERNARDINO ALVAREZ.**

**DR. JORGE ANDRES PEÑA.
JEFE DEL SERVICIO DE PSIQUIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL GEA
GONZALEZ.**

**DR. JESUS GUTIERREZ AGUILAR.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ELECTROENCEFALOGRAFIA DEL H.
PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ.**

**DR. VICTOR GONZALEZ ARANDA, DRA. GEMA GALINDO, DR. MARIO
ORTIZ, DR. ZENTENO, DRA. SOCORRO GONZALEZ.
MEDICOS ADSCRITOS A HOSPITALIZACION CONTINUA EN EL
HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ.**

**DR. ARTURO IXTLAPALE, DR. CARLOS CRUZ, DR. JOSE LUIS
CARMONA, DRA. RAQUEL GONZALEZ, DRA. XOCHITL RAMOS, DR.
ALEJANDRO VERA, DRA. CRISTINA VELAZQUEZ, DRA. JUDITH GONZALEZ
B. DR. ARTURO CAMBEROS.
MEDICOS RESIDENTES DEL H. PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO
ALVAREZ.**

**AL PERSONAL DE ENFERMERIA DEL TERCER PISO DEL HOSPITAL
PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ.**

QUIMICA. ROSA ESTELA AGUILAR.

ING. CARLOS JUAREZ TOLEDO.

POR SU VALIOSA PARTICIPACION EN ESTE PROTOCOLO.

DRA. JUAREZ RIII PSIQ.

**A DIOS POR DARMER LA OPORTUNIDAD DE VIVIR
Y EL LOGRO DE ESTA META.**

**CON AMOR A MI ESPOSO EDGARDO
GUTIERREZ BOLAÑOS POR CONTAR CON
SU APOYO EN TODOS LOS PROYECTOS DE
MI VIDA.**

**A MIS HIJOS: KEVIN EDGARDO Y
HAMLET POR SU TIEMPO
PRESTADO.**

**A MIS MAESTROS POR LA MOTIVACION
Y CONOCIMIENTO BRINDADO, POR SU
APORTACION A MI ENSEÑANZA GRACIAS.**

**A MI MADRE, POR SERLO
TAMBIEN PARA MIS
HIJOS.**

INDICE

	PAG
<i>I.- INTRODUCCION.....</i>	5
<i>II.- MARCO TEORICO</i>	
<i>II.1 DEFINICION.....</i>	6
<i>II.2 EPIDEMIOLOGIA.....</i>	8
<i>II.3 ASPECTOS BIOLOGICOS DE LA AGRESIVIDAD.....</i>	10
<i>II.4 MEDICAMENTOS QUE REDUCEN LA AGRESION.....</i>	11
<i>II.5 EVALUACION DE LA AGRESIVIDAD.....</i>	14
<i>III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</i>	17
<i>IV.- HIPOTESIS.....</i>	18
<i>V.-JUSTIFICACIONES.....</i>	19
<i>VI.- OBJETIVOS.....</i>	20
<i>VII.-METODO.....</i>	22
<i>VIII.-RESULTADOS.....</i>	24
<i>IX.-CUADROS Y GRAFICAS.....</i>	28
<i>X.-CONCLUSIONES.....</i>	43
<i>XI.-DISCUSION.....</i>	44
<i>XI.SUGERENCIAS.....</i>	45
<i>XII.- BIBLIOGRAFIA.....</i>	46

I.- INTRODUCCION.

La asociación entre violencia y enfermedad mental es sugerida en muchos escritos a través de la historia. En una forma empírica Sócrates califica de "un hombre poseído" al notar que episodios violentos se encontraban en pacientes con alteraciones mentales, este pensamiento perduro hasta 1600 que Juan Weyer hace notar que las enfermedades mentales eran alteraciones naturales y no castigos celestiales. Otros autores describen esta asociación por ejemplo el Dr. John Gray en 1857 hace mención de 49 casos de homicidio, descubriendo que los autores eran pacientes con varios trastornos mentales. Sherver Trasier estudio a 65 multihomicidas encontrando que el 30% de estos presentaban algún tipo de esquizofrenia y que el sistema delirante estaba relacionado directamente con el crimen cometido. Kraeplin en 1919 describe en la monografía de la esquizofrenia la impulsividad que estos pacientes presentan, así mismo que la agresividad era más alta comparada con otros grupos, esta conexión ha hecho que los pacientes con trastornos mentales en especial los esquizofrénicos sean estigmatizados y así mismos temidos. (2)

La violencia de los pacientes psiquiátricos se ha convertido en una preocupación pública que envuelve a los delitos cometidos por estos enfermos. Pero en realidad, los pacientes psiquiátricos son responsables sólo de un pequeño porcentaje de homicidios, o de otros actos violentos que ocurren en la sociedad, sin embargo siempre ha existido la relación entre padecer algún trastorno mental y un aumento en el riesgo de la violencia. (3) Sin embargo en lo que se refiere en datos obtenidos en hospitales de alta seguridad se menciona que el trastorno más frecuente es la esquizofrenia. (24)

La esquizofrenia es un diagnóstico que incluye una gran variedad de síntomas mentales, entre ellos anormalidades de la conducta. Los actos violentos que con frecuencia caracteriza a estos pacientes y la cual es temida por la sociedad por lo común presenta consecuencias devastadoras que orillan a los médicos tratantes a implementar un sin número de tratamientos para el control de estos.

Entre los medicamentos que se han utilizado para disminuir la agresión se encuentran principalmente los que tienen actividad serotoninérgica como el litio o los antidepresivos bicíclicos, también encontramos a los antipsicóticos atípicos con efectos en serotonina y en la dopamina, las benzodiazepinas que se utilizan en procesos agudos, los beta bloqueadores que son utilizados principalmente en trastornos donde existe daño o lesión cerebral y los anticomiciales que hoy en día son utilizados ante la evidencia de actos violentos. (7)

En la actualidad es común ver en los pacientes psicóticos una combinación terapéutica consistente en neuroléptico y antiepiléptico, esta combinación ha sido estudiada en trabajos clínicos siendo los resultados controversiales.

Los medicamentos que con mayor frecuencia han sido utilizados es la

combinación de haloperidol con Acido valproico y haloperidol con carbamazepina, entre los resultados se ha encontrado que esta combinación disminuye los niveles plasmáticos del haloperidol, pero existen otros reportes donde mencionan la disminución de la sintomatología psicótica, otros autores confirman que esta combinación disminuye los efectos extrapiramidales, a la vez que estabiliza el humor y el afecto, entre esto último se ha mencionado en forma general la utilidad en la agresividad del paciente esquizofrénico, se menciona en forma vaga efectividad en los pacientes que presentan agitación psicomotriz y en estudios más recientes se menciona mejoría en los síntomas negativos de la esquizofrenia.

En pacientes esquizofrénicos crónicos se utiliza la carbamazepina como una terapia de mantenimiento, sin embargo no es mejor que el placebo. (10)

Este estudio pretende fundamentar la utilidad de la oxcarbazepina que es un nuevo agente antiepiléptico con un perfil de acción semejante al de la carbamazepina, pero con menos efectos secundarios y mayor tolerabilidad (23) combinándolo con haloperidol en pacientes esquizofrénicos que han presentado agresividad persistente al menos durante la última semana o bien que tienen una cuantificación alta para impulsividad, así mismo verificar las ventajas que ofrece respecto a otros estabilizadores del mismo grupo de acuerdo a lo mencionado en la literatura actual.

II. MARCO TEORICO

II.1 DEFINICION

ESQUIZOFRENIA. Es una enfermedad mental, que incluye gran variedad de síntomas, donde el curso típico es un deterioro en el trabajo y a nivel social, se presentan alucinaciones las cuales pueden ser de tipo auditivas, táctiles, gustativas, olfatorias o visuales, alteración en el pensamiento que genera ideas delirantes, tornándose ilógico, puede presentar disturbios motores, deterioro general en la conducta y de tipo afectivo siendo la agresividad uno de los problemas principales, la enfermedad es desoladora por el impacto que tiene en la sociedad y de tipo económico, no tiene síntomas patognomónicos ni anormalidades de laboratorio. (8)

La conducta violenta y agresiva se presenta con frecuencia en pacientes con trastornos psiquiátricos, la agresividad inapropiada del psicótico que la sociedad tanto teme, ha sido uno de los problemas más difíciles de controlar, para el médico tratante este problema en muchas ocasiones condiciona que el manejo no sea el adecuado o que se abuse de diversidad de fármacos debido a la necesidad desesperante de controlar este síntoma. (9) La presentación más común de agresividad en los pacientes con esquizofrenia paranoide, tiende a ser autodirigida

o heterodirigida, siendo esta última la más común. La agresividad está relacionada con las ideas delirantes o alucinaciones, hay tendencia a utilizar armas con alto riesgo de daño y letalidad. En la de tipo indiferenciada, se relaciona principalmente con daño a la propiedad, es decir involucran en menor grado a terceras personas, sin embargo la autoagresividad es más frecuente. (2)

VIOLENCIA. Definición otorgada por el Centro Nacional para la prevención y control de las lesiones en los Estados Unidos, la catalogan como la amenaza o uso de fuerza física contra uno mismo, o contra un individuo o grupo que puede resultar o que resulta en lesiones o muerte, también abarca otro tipo de daños integrales a la salud y al bienestar físico y emocional. (16)

AGRESIVIDAD. Es un comportamiento hostil, destructor y es la manifestación motora del afecto de enojo o de la hostilidad. La agresividad es una forma de conducta y no una emoción, necesidad o motivo, sin embargo estas últimas pueden acompañar o no a la conducta agresiva. (4)

La conducta agresiva es un fenómeno heterogéneo por lo que la clasificación se basa en tres dicotomías, brindando una diversidad de la agresión humana, bajo un enfoque de psicología social, de acuerdo a la clasificación de BUSS la agresión puede ser física o verbal, activa o pasiva y directa o indirecta de acuerdo a la manifestación hacia terceros, la agresión sobre los objetos es llamada agresión desplazada, siendo una variación de la agresión física indirecta, ya que si fuera sobre la víctima se consideraría directa. (5)

La relación existente entre el género y la violencia en los pacientes psiquiátricos es contradictorio, varios reportes manifiestan que el hombre actúa con mayor violencia comparándolo con las mujeres, sin embargo las mujeres menores de 25 años presentan mayor impulsividad evidenciándose en sus actos. (20). Los incidentes agresivos ocurren a menudo en las salas psiquiátricas de urgencias para pacientes psicóticos, especialmente en conexión con la admisión de pacientes con episodios psicóticos severos. El comportamiento agresivo a menudo causado por pedir a los pacientes que tomen su medicamento manifestándose principalmente contra el personal de enfermería también es reportado con frecuencia durante la hospitalización. (13).

IRRITABILIDAD. Es un trastorno patológico de la emoción que se manifiesta como una tendencia a la explosividad o como un estado de control insuficiente sobre los impulsos agresivos hacia otras personas con frecuencia las más cercanas. Se manifiesta con gritos, golpes, lanzamientos de objetos, portazos, arranques físicos reales, frecuentemente es una manifestación de la tensión que se acompaña de ansiedad. En el esquizofrénico agudo puede describirse principalmente con la impulsividad, en el crónico no tiene impulso ni interés por nada son indiferentes.

IMPULSIVIDAD Patrones complejos de conducta no intencional, actos o motivaciones inconscientes por lo regular en el esquizofrénico es imposible hallar un motivo racional de las acciones. (9) Se considera un rasgo de la personalidad asociado a diversos trastornos mentales, se caracteriza por la incapacidad para resistir los impulsos, deseos o tentaciones de cometer un acto dañino para la propia persona o para los demás, por lo regular el individuo siente una creciente tensión o excitación antes de cometer el acto y después de cometerlo tiene experiencias placenteras de gratificación o de alivio. La definición se refiere a una inclinación súbita a actuar o bien una fuerza súbita inmediatamente aplicada.

De la investigación generada por varios autores se puede decir que el supuesto constructo denominado impulsividad esta formado por un cierto número de rasgos que incluyen la tendencia a tomar decisiones rápidamente, la tendencia a actuar sin pensarlo y la tendencia a involucrarse en conductas riesgosas. (14)

Una manera útil para conceptualizar el desarrollo de la agresividad es la que sigue: cualquier cosa que incremente la irritabilidad, descomfort, miedo e impulsividad bajan el umbral de la agresividad. Además, cualquier cosa que debilite pruebas reales, juicio, estima, control y la habilidad de verbalizar sentimientos también disminuyen este umbral e incrementan la probabilidad del comportamiento agresivo. (1)

En cuanto a la toma de decisión para hospitalización por conducta violenta, estudios realizados indican que variables clínicas tales como el diagnóstico y severidad del daño psiquiátrico son predictores más importantes para hospitalizar pacientes en la sala de emergencias que la conducta violenta o suicida. (6)

II.2 EPIDEMIOLOGIA

Desafortunadamente la relación violencia-salud mental en nuestro país es poco estudiada. La violencia es un fenómeno social poco reconocido como problema de salud pública, esto se debe en gran medida a la falta de datos poblacionales confiables sobre su incidencia y sus consecuencias en la salud. Respecto a Salud mental el panorama es aún más complicado, pues prácticamente no se han considerado indicadores que muestren la asociación violencia-salud mental, por lo que se puede recurrir solo a algunos estudios específicos para conocer esta relación. (17)

Al considerar las lesiones intencionales como las autoinfringidas, los homicidios, la violencia y la guerra, observamos que abarca el 3.7% de los Años de vida ajustada por discapacidad (AVAD), que son 50.1 millones. Las tasas más altas por 1,000 habitantes corresponden a las regiones de Africa , al Medio oriente y América Latina. Los AVAD perdidos en el mundo por homicidios y violencia fueron, en los hombres, de 142 millones, 118.3 millones en los países en desarrollo, entre los cuales 30.8 corresponden a América Latina. En 1986 Yunes

comparó los fallecimientos por causas violentas y por enfermedad infecciosa en el grupo de edad de 0 a 24 años, en la población del continente americano, observando que la tasa de mortalidad por enfermedad infecciosa disminuye con la edad, mientras que la tasa de mortalidad por causas violentas aumenta con la edad en prácticamente todos los países analizados. En ese mismo año nuestro país ocupó el tercer lugar en defunciones por causas violentas incluyendo homicidios, suicidios, lesiones y accidentes con una tasa de 77 por 100,000 habitantes, esta mortalidad es mayor entre los hombres que entre las mujeres con una relación hombre mujer de 4.5, siendo la más alta para el continente. Comparado con Canadá, en México existe un riesgo relativo de morir por esta causa 9.3 veces más alto. Específicamente en 1990 en los estados de Guerrero, Oaxaca, Michoacán, Morelos, México y Colima se presentaron el mayor número de homicidios que va de 24.9 a 38.2 por 100.000 hab. Los fallecimientos por lesiones obtuvieron una tasa más alta en Colima, Baja California y Chihuahua de 61.1 a 81.7 por 100.000 hab.(17)

En estudios realizados en instituciones de alta seguridad, en pacientes que habían cometido algún delito o agresión se examinó la asociación violencia-trastorno mental, en el caso de la esquizofrenia se mostró que la violencia se presentaba tres veces más en los encuestados con conducta violenta que en los no encuestados, así también se concluyó que la esquizofrenia tenía tres veces más posibilidades de ser aprehendidos por cometer un crimen y siete veces más de ser encarcelados por un crimen violento, otros autores como Humphreys examinaron la conducta peligrosa antes del primer internamiento por esquizofrenia excluyendo a los pacientes con antecedente de alcoholismo o abuso de sustancias, se encontró que en una quinta parte de los casos los pacientes habían manifestado una conducta que ponía en riesgo la vida de otros antes de ser internados por primera vez, otro estudio enfocó los antecedentes criminalísticos de los casos de esquizofrenia y descubrieron que la violencia en varones era de 3.8 veces mayor que en otros grupos con enfermedad mental. En las mujeres este triple incremento se aplicaba a todas las formas de delito. En un estudio suizo se examinó a pacientes internos de sexo masculino con esquizofrenia encontrando que el 36% tenía antecedentes criminales en comparación con el 15% de la población masculina en general. Sin embargo cuando se investigó a un grupo control se encontró que la población en control tenía antecedentes penales en el 34% de los casos. Se hallaron diferencias importantes entre el grupo con esquizofrenia al analizar el encarcelamiento en el sentido de que el grupo con esquizofrenia había tenido cinco veces más convicciones por violencia, tres veces más por delitos contra la propiedad. En Finlandia tras una investigación concluyeron que el índice de probabilidad de que un crimen fuera cometido por una persona con esquizofrenia es de 8 veces mayor en el caso de los varones y 6.5 veces en el de las mujeres. Pero es necesario reiterar que los episodios agresivos se presentan por lo regular en los episodios agudos psicóticos (24)

Weslers y col, en un estudio en el que participaron 83 pacientes con enfermedad psicótica principalmente esquizofrenia, internados en un hospital psiquiátrico

descubrieron que el 60% de ellos la acción era basada en una creencia delirante, el 20% de los pacientes informo hasta más de tres de estas. Los delirios de naturaleza persecutoria tenían mayor número de probabilidades de asociarse con la agresividad.

Taylor demostró que aproximadamente el 20% de los pacientes psicóticos que cometían actos violentos eran motivados directamente por sus alucinaciones o ideas delirantes. La presencia de alteraciones en el eje I los incrementa, es notable la magnitud en la elevación del riesgo en los que consumen alcohol o en abuso de drogas que se presenta de 10 a 15 veces más elevados que otros, los trastornos de ansiedad a excepción de la fobia es 2.5 veces más alta y los trastornos del humor y la esquizofrenia son similares presentándose de 5 a 6 veces más que otros trastornos psiquiátricos. (2)

La falta de definiciones uniformes y particularmente de escalas de clasificación relevantes no permiten una correlación de las diversas frecuencias de incidentes violentos observados que se señalan en la literatura.(13)

II.3 ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA AGRESIVIDAD.

Desde hace dos décadas se ha prestado especial atención a las bases biológicas de la conducta agresiva, que puede ser reflejo de 1. Un aumento de los impulsos agresivos, 2. Un aumento de la reactividad emocional a los estímulos ambientales y 3. Un déficit de los mecanismos inhibitorios de la conducta (control de impulsos), probablemente cada uno de estos fenómenos está regulado por sistemas biológicos distintos y da lugar a manifestaciones agresivas particulares.

La regulación de la expresión de las conductas agresivas están localizada en las estructuras límbicas en áreas ventromediales del hipotálamo, en los lóbulos frontales, zonas orbitofrontales, frontomediales y temporales (3)

Se sugiere un sistema interactivo entre un complejo endocrino, neurotransmisor y del medio ambiente. La serotonina juega un roll inhibitorio en la conducta agresiva, bajos niveles de 5 hidroxindolacético y mayores metabolitos de serotonina son correlacionados con agresión impulsiva como homicidio y suicidio. (2, 7)

Este sistema bioquímico esta asociado con alteraciones incluyendo ansiedad, impulsividad, depresión, suicidio y violencia.

Bajos niveles de serotonina (5- hidoxitriptamina) en líquido cerebroespinal ha sido encontrado en suicidios sumamente agresivos, también se relaciona con conductas agresivas independiente del diagnóstico. En cuanto a la impulsividad también se sugiere una disfunción aunque este punto no esta bien estudiado se ha encontrado una relación en pacientes deprimidos que presentan con frecuencia conductas agresivas y que tiene alto riesgo de suicidio por la

impulsividad, o bien presentan hostilidad franca. (1)

Se ha identificado el sistema límbico como vía de transmisión neuronal de la conducta agresiva . Actualmente se sabe que si se extirpa exclusivamente el neopallio y se dejan intactas las estructuras rinencefálicas del arquipallio se presenta placidez que es lo contrario a la agresividad.

Las reacciones de cólera emergen espontáneamente cuando ambas porciones de la corteza, la nueva y la vieja se extirpan o cuando se elimina la amígdala y la corteza piriforme, pero no cuando se daña el hipocampo. Al parecer el neopallio tiene tanto una función facilitadora como inhibidora sobre los tipos de conducta agresiva que se caracterizan por cólera y además influye en la dirección y el momento de dichos tipos de conducta. La influencia inhibidora depende del gyrus cingulado, se transmite a través de la amígdala y actúa sobre los núcleos hipotálamicos ventromediales.

Como resultado de múltiples estudios en enfermos psiquiátricos lobotomizados en el área prefrontal, las manifestaciones clínicas se limitan a la expresión de rabia o de estados agresivos similares por ejemplo, atacar a otras personas, actos suicidas, irascibilidad crónica, agitación, angustia excesiva, impulsividad, actividad exagerada. Otros síntomas que a menudo se modifican después de una lobotomía son depresión, dolor crónico, hipocondría y rehusos a comer que simbolizan inhibición de la cólera o de la hostilidad, las resecciones corticales prefrontales que se llevan a cabo en un plano posterior y que dañan a la amígdala, producen un grado de apatía o placidez que va contra la recuperación social del paciente.

La testosterona ayuda a modular diferentes tipos de agresividad y modera la conducta, altos niveles de testosterona en líquido cefalorraquídeo se asocia con respuestas agresivas. Las alteraciones de dopamina y de norepinefrina juegan un rol en pacientes que cursan con episodios agresivos.

Las pruebas neuroendocrinas que se utilizan en las conductas impulsivas-agresivas son la de fenfluramina, de fluoxetina, de la M-CPP y de la buspirona. En la mayoría de los estudios se ha utilizado la de l-fenfluramina por vía oral como marcador neuroendocrino de la actividad serotoninérgica central (3)

II.4 MEDICAMENTOS QUE REDUCEN LA AGRESION

La agresión sigue siendo un serio problema en el tratamiento de enfermos mentales, este es uno de los determinantes para decidir hospitalización, supervisión y se considera una emergencia farmacológica, se han utilizado una variedad de medicamentos como neurolépticos, litio, estimulantes, anticonvulsivos y opioides. (17).

ESTABILIZADORES DEL HUMOR.

El primer medicamento que se utilizó para controlar la violencia es el litio, con niveles séricos entre 0.6 a 1.0 meq/l estos estimulan la síntesis de serotonina regulando los receptores B adrenérgicos y receptores bloqueadores de dopamina. Numerosos estudios documentan los efectos positivos del litio en la conducta agresiva en los prisioneros violentos, en psicóticos crónicos, en los que tiene daño neuronal y en retraso mental, se menciona que el litio disminuye la impulsividad más no la agresión, debe utilizarse con precaución en pacientes violentos con historia de convulsiones porque aumenta los episodios epilépticos. Varios estudios proponen a la carbamazepina en pacientes psicóticos violentos con niveles séricos de 5.3 ug/ml muestra eficacia significativa en pacientes con demencias. (15) Existen evidencias donde la fenitoina y el ácido valproico disminuyen la conducta hostil, este último disminuyó la agresividad en 88% en pacientes con trastorno de esquizofrenia y en esquizoafectivos a dosis de 500 a 4000 mg al día (18)

En la actualidad la carbamazepina y el ácido valproico son utilizados como agentes estabilizadores en el humor, ambas son absorbidos por vía oral y son eliminados por biotransformación hepática. La carbamazepina es un potente estimulador de la enzima hepática microsomal P450 IID6, tiene una vida media de 15 a 30 horas inicial y de 10 a 15 horas en el mantenimiento.

Cuando la carbamazepina y los antipsicóticos en especial el haloperidol son coadministrados estos disminuyen los niveles séricos del neuroléptico y da como resultado una descompensación, así también disminuye los niveles séricos del alprazolam, la carbamazepina también incrementa el riesgo de toxicidad por litio.

La carbamazepina bloquea la actividad de la norepinefrina endógena en los receptores beta, esta ha mostrado tener efectos sobre sistemas serotoninérgicos y catecolaminérgico, incrementa los niveles de triptófano plasmático facilitando la síntesis de la serotonina, mientras que disminuye la función dopaminérgica. La eficacia en la agresividad parece estar relacionado con sus efectos antidopaminérgicos y sedativos. (3)

La oxcarbazepina es un ceto-análogo de la carbamazepina. Su nomenclatura química es 10,11-Dihidro-10-oxo-5H-dibenz [b,f]azepin-5 carboxamida y su efecto farmacológico esta dado por su metabolito principal, el derivado monohidroxil, el mecanismo antiepiléptico aún es desconocido pero se ha demostrado que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, lo que resulta en la estabilización de la membrana de las neuronas hiperexcitadas lo que finalmente se traduce en inhibición de descargas neuronales repetitivas y disminución en la propagación de los impulsos. Existen otros mecanismos adicionales que incluyen el aumento de conductancia del potasio y la modulación de los canales de calcio, no ha podido demostrarse un efecto directo de la oxcarbazepina sobre los neurotransmisores ni sus receptores. Su vida media es de 1 a 2.5 horas pero su

metabolito es de 9.3 ms menos 1.8 horas, desde el segundo día se alcanza concentraciones séricas estables que van de 300 a 2,400 mg /día, Este se reduce rápidamente por enzimas citósolicas de los hepatocitos a MHD, a su vez este se conjuga con ácido glucorónico , la eliminación se realiza principalmente por excreción urinaria más del 95% aparece en la orina, es una alternativa segura en pacientes que presentan alteraciones hepáticas, embarazo o insuficiencia renal. (3)

En cuanto a la oxcarbazepina se ha utilizado en pacientes con epilepsia del lóbulo frontal en quienes se ha asociado alteraciones en la conducta, a dosis de 900 mgrs disminuye la irritabilidad, produce cambios en el humor y disminuye el interés sexual. En cuanto a efectos sobre los niveles séricos de neurolépticos no hay cambios en comparación con la carbamazepina y si ofrece un menor número de efectos colaterales, a dosis de 900 mgrs mostro disminución en los síntomas psicóticos de maniacos y esquizofrénicos en las primeras tres semanas mostrando gran utilidad en cuanto a los síntomas agresivos de estos. (21)

ANTIDEPRESIVOS.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los agonistas serotoninérgicos reducen la agresión impulsiva en pacientes deprimidos, 20 mgrs de fluoxetina tienen efectos antiagresivos óptimos al tomarlos por 8 semanas aproximadamente, un estudio menciona que cesaron los actos agresivos en un 71% de los pacientes diagnosticados con depresión mayor después de haber tomado 20 mgrs de fluoxetina al día por ocho semanas. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en la agresión asociada a psicosis porque exacerba las condiciones psicóticas. Estos antidepresivos incrementan la agresión en pacientes con enfermedad mental crónica por esta razón los antidepresivos bicíclicos se consideran los de elección.

AGENTES ANTIPSICOTICOS ATIPICOS.

Tienen efectos positivos en la agresión, varios estudios demuestran que estos combinan efectos serotoninérgicos y dopaminérgicos, son los efectivos en el manejo de la violencia y en pacientes psicóticos, el efecto antiagresivo ocurre por lo regular posterior a tres meses de terapia, la risperidona tiene mejores efectos en la hostilidad que otros como el haloperidol. (7) Al emplear acetato de zuclopentixol con una duración de efecto de dos a tres días, el número de incidentes agresivos se reduce significativamente, esta preparación ocupa hoy en día el tratamiento de primera elección para pacientes que presentan episodios psicóticos severos con riesgo potencial de comportamiento agresivo y/o violento. (13)

La clozapina demostró efectividad de los síntomas psicóticos y en el mejoramiento en el control de impulsos en pacientes que presentaban agresividad ya que mejoró

esta última en un 98% y la impulsividad en un 32%. (19)

La olanzapina presenta efectividad en la agresividad aunque en menor grado en la impulsividad dosis de 15 mgrs al día son eficaces. (12)

BENZODIAZEPINAS.

Estas tienen claras y benéficas propiedades antiagresivas en varios diagnósticos psiquiátricos, el lorazepam es tan efectivo intramuscular para casos de agitación psicomotriz secundario a la sedación y al mejoramiento de la ansiedad. Estos funcionan en el manejo de la agresión por largo tiempo, su eficacia esta limitada por la tolerancia a la dependencia.

BETA BLOQUEADORES.

Los B-bloqueadores reducen la agresividad en varios pacientes que presentan violencia y que tiene algún diagnóstico psiquiátrico o neurológico incluyendo daño cerebral, esquizofrenia, retardo mental, autismo o psicosis por tóxicos. Sin embargo estos son más eficaces en pacientes con daño cerebral Volavka menciona disminución de actos agresivos en 75 de 87 pacientes al utilizar propanolol, y sugiere que la eficacia esta relacionada con la habilidad del propanolol de incrementar los niveles de algunos neurolépticos de 3 a 5 veces. (17)

Ayuda a disminuir la conducta agresiva, particularmente en pacientes con demencia, lesiones cerebrales y retraso mental. Estudios indican que los efectos antiagresivos se presentan de 4 a 8 semanas después de utilizar dosis efectivas. Estos agentes mejoran la actividad serotoninérgica por bloquear autoreceptores presinápticos. (7)

El nadolol es un B-bloqueador lipofílico, la diferencia con el propanolol es el metabolismo, y no atraviesa la barrera hematoencefálica, su degradación es lenta, incrementa los niveles séricos de neurolépticos, se recomienda principalmente en el paciente esquizofrénico crónico. (17)

II.5 EVALUACION DE LA AGRESIVIDAD

Muchas de las escalas designadas para medición del grado de enojo y violencia, son cuestionarios de autoreporte de sentimientos de enojo, pensamientos violentos, o reacciones a situaciones que producen enojo.

ESCALA DE AGRESIVIDAD EXPLICITA. (EAE), La cual consta de cuatro categorías, 1) Agresividad verbal, 2) agresividad contra objetos, 3) autoagresión y 4) agresión física heterodirigida, y en cada una de estas categorías existen distintos grados de severidad. Además también cuantifica el número de episodios

de agresividad del paciente, clasifica el tipo de intervención (ninguna, contención, sujeción gentil, etc), que se otorga en respuesta al grado de agresividad y registra el tiempo y duración de estos episodios.

La validación de la Escala de Agresividad Explícita se aplicó en el servicio de psiquiatría pediátrica en el Instituto Psiquiátrico en Nueva York y en el servicio de cuidados intensivos del Centro Psiquiátrico de Midletown, N.Y., fue aplicada por dos enfermeras en forma independiente y simultanea en cada episodio agresivo así como el tipo de intervención requerida. La versión original fue de 4 páginas y después se condensó en una página, esta última versión también fue validada mediante la misma metodología en otro centro en Creedmoor, Nueva York.

La correlación en la primera versión de la escala aplicada en los pacientes de Creedmoor presentó un coeficiente de correlación de 0.87 . En la segunda versión aplicada en pacientes de Middletown los coeficientes de correlación fueron de 0.12 para agresión verbal, 0.86 en la de agresión física contra objetos, 1.00 para la agresión física autodirigida y de 0.17 para agresividad física heterodirigida. Siendo los coeficientes de correlación intraclase de validación obtenidos, indicadores de una buena validación mayor de 0.75 para la mayoría de los apartados, por lo que se concluyó que la EAE puede ser utilizada para evaluar tipos específicos de agresividad y la severidad global de la agresión.

En conclusión la EAE es fácil, completa y confiable para medir eventos agresivos, por lo que es posible su aplicación rutinaria en los diferentes servicios de atención psiquiátrica, esta accesible a todo el personal de salud psiquiátrica, no requiere de capacitación, ayuda al persona en la toma de decisiones.

Mc Niel y Binder aplicaron la Escala de Agresividad Explícita en un estudio donde se incluyeron 149 pacientes psiquiátricos con el antecedente de ataque físico durante su admisión y durante su primera semana de hospitalización en una unidad psiquiátrica, la escala fue aplicada por enfermeras y médicos por separado pero simultáneamente a cada paciente y en cada evento agresivo se reportó un moderado acuerdo entre enfermeras y médicos acerca de la evaluación del riesgo de agresividad. El nivel de riesgo de saltos fue predecible, presentado una estrecha relación entre la estimación clínica del riesgo de violencia en determinados pacientes y la presencia de conductas agresivas posteriores.

Resultados que aportan una confiabilidad y validez a corto plazo de la estimación del riesgo de violencia de los pacientes hospitalizados evaluados con la EAE.(21)

EVALUACION DE LA IMPULSIVIDAD.

Se han diseñado diversos instrumentos para medir la impulsividad, Plutchik y Van Praag, buscando estudiar los correlatos neurobiológicos de los trastornos mentales, desarrollaron instrumentos que miden la impulsividad y la agresividad

para el estudio de la conducta suicida.

Estas preguntas cuestionan acerca de las tendencias impulsivas, se califica momentos inmediatos a que se presenten conductas alteradas o donde este perdiendo el control, esta fue descrita por Plutchik y Van Praag en 1987 y presenta una validez de 0.77. (1)

DESCRIPCION DEL INSTRUMENTO. La escala de impulsividad de Plutchik consiste en 15 reactivos contestados en una escala de frecuencia de tres puntos. Estos reactivos preguntan al paciente sobre su tendencia a involucrarse en conductas impulsivas, todas las cuales reflejan posibles pérdidas de control. Los reactivos se refieren a la planeación, a los gastos impulsivos, a la sobrealimentación, al control emocional y al control conductual, se califica con cuatro parametros "nunca", "algunas veces", "frecuentemente" y "muy frecuentemente" a excepción de los reactivos 4,6,11,15 que se califican en forma inversa.

El promedio del total de la Escala de impulsividad de Plutchik en un estudio realizado en 165 sujetos fue de 15.6 más menos 5.5. con un rango entre 0 y 31 puntos. La consistencia interna global del instrumento, medida mediante alfa de Cronbach fue de 0.61, que al calcular el alfa máxima borrando reactivos particulares sube a 0.66 si se excluye del análisis el reactivo 6 de la escala.

La versión en castellano de la Escala de impulsividad demostró tener una consistencia interna aceptable (0.66) y comparable a la reportada por Plutchick que fue de 0.73 (14)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ALVAREZ", SE UTILIZA TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL Y OXCARBAZEPINA, EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS, PRINCIPALMENTE EN AQUELLOS QUE PRESENTAN AGRESIVIDAD E IMPULSIVIDAD, DESCONOCIENDO LAS VENTAJAS QUE ESTA COMBINACION OFRECE EN COMPARACION DE LA UTILIZACION DE HALOPERIDOL UNICAMENTE Y EN LA LITERATURA EXISTE INFORMACION CONTROVERSIAL, ASI COMO UN MARCO MUY ESCASO AL RESPECTO.

IV. HIPOTESIS

EN LOS PACIENTES ESQUIZOFRENICOS AGRESIVOS E IMPULSIVOS LA COMBINACION HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA REDUCE LA SINTOMATOLOGIA AGRESIVA AL COMPARARLO CON EL USO DE HALOPERIDOL-PLACEBO.

V. JUSTIFICACIONES

1.- ES UNA COMBINACION TERAPEUTICA QUE SE UTILIZA COTIDIANAMENTE Y LA UTILIDAD CLINICA ES REFERIDA CONTROVERSIALMENTE EN LA LITERATURA REVISADA.

2.- ACTUALMENTE SE DESCONOCE LAS VENTAJAS QUE TIENE EN COMPARACION CON LA MONOTERAPIA, PARA AQUELLOS PACIENTES QUE PRESENTAN AGRESIVIDAD, E IMPULSIVIDAD.

3.- LA AGRESIVIDAD DEL PACIENTE ESQUIZOFRENICO ES DE LOS PROBLEMAS COTIDIANOS A LOS QUE NOS ENFRENTAMOS EN LA PRACTICA PSIQUIATRICA POR LO QUE ES IMPORTANTE CONOCER ALTERNATIVAS PARA COBATIR ESTA SINTOMATOLOGIA.

4.- NO EXISTE UN ESTÁNDAR NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA LA AGRESIVIDAD, Y EN OCASIONES SE IMPLEMENTAN UN SIN NUMERO DE MEDICAMENTOS PARA EL CONTROL DE ESTOS PACIENTES.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVOS INMEDIATOS:

COMPARAR LA UTILIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL OXCARBAMAZEPINA CONTRA HALOPERIDOL PLACEBO EN LOS PACIENTES ESQUIZOFRENICOS CON AGRESIVIDAD E IMPULSIVIDAD.

OBJETIVOS MEDIATOS:

- 1.- DESCRIBIR LAS CARACTERISITICAS GENERALES DE AMBOS GRUPOS TOMANDO EN CUENTA EDAD, SEXO, NUMERO DE EPISODIO, TIEMPO DEL PADECIMIENTO, EL TIPO DE ESQUIZOFRENIA DE ACUERDO A LOS RESULTADOS DEL SCID.
- 2.- DESCRIBIR LOS PRINCIPALES MOTIVOS DE INGRESO DE LOS PACIENTES DE CADA GRUPO.
- 3.- COMPARAR ENTRE AMBOS GRUPOS LOS DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA.
- 4.- HACER UNA COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS DE LAS DOSIS INICIALES Y FINALES DE HALOPERIDOL.
- 5.- DESCRIBIR LA RELACION EXISTENTE ENTRE LA ANORMALIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA Y DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA.
- 6.- COMPARAR LOS CAMBIOS DE LABORATORIO EN AMBOS GRUPOS.
- 7.- COMPARAR CAMBIOS EN EL PESO ENTRE AMBOS GRUPOS.
- 8.- COMPARAR LOS CAMBIOS EXISTENTES EN SINTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA PANSS ENTRE AMBOS GRUPOS.
- 9.- COMPARAR EN AMBOS GRUPOS LOS CAMBIOS ENCONTRADOS EN IMPULSIVIDAD APLICANDO LA ESCALA DE PLKUTCHICK.
- 10.-DESCRIBIR LOS PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES ENCONTRADOS.
- 11.- COMPARAR LOS SINTOMAS EXTRAPIRAMIDADES POR MEDIO DE LA ESCALA DE BARNES ENTRE AMBOS GRUPOS.
- 12.- ESTABLECER LA RELACION EXISTENTE ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO COMBINADO Y EL CONTROL DE LA AGRESIVIDAD.

13.- ESTABLECER EN CUAL DE LOS DOS GRUPOS SE REQUIRIO DE MAYORES INTERVENCIONES POR PARTE DEL PERSONAL MEDICO.

14.-ESTABLECER LA COMPARACION DE LA AGRESIVIDAD ENTRE AMBOS GRUPOS APLICANDO LA ESCALA DE AGRESION EXPLICITA .

VII.-METODO

El trabajo consistió en un estudio prospectivo, comparativo aleatorio doble ciego de pacientes esquizofrénicos hospitalizados, que presentaron agresividad e impulsividad en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez", de junio de 2000 a diciembre de 2000.

PRIMERA FASE:

Se obtuvo la relación de los pacientes que presentaron diagnóstico de esquizofrenia por el DSM IV que se encontraron hospitalizado y que presentaron agresividad e impulsividad persistente de al menos una semana previa a su ingreso, reportada por el familiar, o bien que a su ingreso halla presentado agitación psicomotriz, donde el médico se sintió amenazado y tuvo que hacer uso de seguridad para ingresarlo, obtenidos de la fuente de datos del H. Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez. Localización del paciente en los diferentes servicios del hospital, participación en el interrogatorio de ingreso, con el fin de seleccionar y delimitar la población objeto de estudio. Se requirió de la autorización del familiar para llevar a cabo el estudio.

El paciente seleccionado fue valorado por la Entrevista Clínica Estructurada para trastornos del Eje I del DSM-IV SCED, eliminando aquéllos que presentaron comorbilidad con farmacodependencia, traumatismo craneoencefálico ó bien síntomas extrapiramidales de inicio, se llenó la hoja de datos demográficos, se aplicó la escala de Agresividad Explícita EAE y de impulsividad de Plutchick.

Se administró al azar tratamiento combinado haloperidol y carbamazepina Vs haloperidol y placebo, se evaluó con la escala de Agresividad ya mencionada cada que presentaron algún evento agresivo. Se aplicó la Escala de efectos colaterales UKU, Síntomas extrapiramidales Di Mascio y acatisicos de Barnes, Escala de síntomas positivos y negativos para esquizofrenia PANSS que junto con la de impulsividad de Plutchick se aplicó cada semana.

Una vez terminada la etapa de hospitalización se hizo seguimiento hasta completar 14 semanas (en tres visitas posteriores) aplicando escalas PANSS, Di Mascio, Barnes, UKU, Plutchick, peso, signos vitales, se realizó toma de laboratorios al finalizar el estudio.

Se procedió al vaciamiento de la información obtenida en el disco duro de una computadora personal mediante una base de datos DBASE VI

SEGUNDA FASE.

Se efectuó revisión de los casos, es decir se verificó que se encontraran completos. El total de resultados se clasificó en cuadros de acuerdo el

número de pacientes encontrados para cada grupo, por sexo, edad, tiempo de inicio del padecimiento, número de episodio presentado y tipo de esquizofrenia, por el motivo de ingreso, por los días de estancia intrahospitalaria, por dosis iniciales y finales de haloperidol, por anomalías electroencefalográficas y días de control de la agresividad, por cambios de laboratorio, por cambios en el peso, por los cambios existentes en el PANSS, en la escala de impulsividad de Plutchick, de síntomas extrapiramidales Di Mascio y acatisicos Barnes, de síntomas colaterales, por control en días de la agresividad, por el número de intervenciones medicas y por cambios en la escala de Agresividad Explícita EAE.

TERCERA FASE:

Los resultados se expresaron como promedios y porcentajes. El análisis se hizo mediante *t* de Students, procesándolo en la computadora personal por medio de software EPI-5.

Se elaboraron gráficas cuantitativas y cualitativas para su presentación, utilizando el paquete para computadora Excel.

Finalmente se organizó la presentación definitiva en orden de capítulos para su revisión crítica y aprobación.

VIII.- RESULTADOS

Se obtuvieron los datos en forma directa una vez seleccionada la población objeto de estudio, la selección se realizó en el servicio de urgencias, el diagnóstico fue por medio de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM IV SCED, se incluyeron 21 pacientes 12 (57.14%) tratados con haloperidol-placebo asignados al grupo I y 9 (42.86%) tratados con haloperidol-oxcarbazepina asignados al grupo II. (cuadro 1). Dentro de las características generales de los pacientes podemos mencionar que hubo predominio en ambos grupos del sexo masculino ya que en el grupo I encontramos 4 femeninos y 7 masculinos, en el grupo II hubo 1 femenino y 8 masculinos, la edad no mostró diferencia estadística significativa encontramos que la media de edad para el grupo I fue de 33.66 con un rango de 22 a 42 años, para el grupo II la media fue de 30.77 con un rango de 20 a 46 años, con una *t* de student de 0.94 $p=0.18$. El grupo I tuvo una media para el inicio del padecimiento de 12.5 años, mientras que para el grupo II fue de 8.4, este punto es estadísticamente diferente ya que la *t* de students es de 1.39 con una $p=0.08$, sin embargo es importante mencionar que la agresividad se presenta con mayor frecuencia en episodios primarios ya que obtuvimos una media para el no. de episodio de 3.91 en el Grupo I y para el Grupo II 3, incluso es necesario mencionar que en dos de los pacientes fue su primer evento psicótico y para 8 del total fue el primer evento agresivo, durante el estudio hubo un reingreso por agresividad en el grupo I a los dos días posterior al alta la *t* de students es de 1.05 con un valor de $p=0.15$ lo que no tiene diferencia estadística y podemos mencionar que los grupos son similares en este aspecto, en cuanto al tipo de esquizofrenia para el grupo I hubo dos tipos de esquizofrenia 8 pacientes presentaron esquizofrenia de tipo paranoide y 4 de tipo indiferenciado, para el grupo II la totalidad fue paranoide. (Cuadro2)

Durante la primera valoración se manifestó en la totalidad de los pacientes agresividad verbal, física o hacia objetos, el médico tuvo que finalizar su entrevista con la ayuda de seguridad y al ingreso hubo necesidad de administrar 10 mgrs de haloperidol IM en la totalidad de los pacientes, para el Grupo I hubo una totalidad de 45 síntomas los más importantes agresividad verbal con coprolalia a conocidos en número de 8 y agitación psicomotriz durante su valoración en área de urgencias en número de 8, para el Grupo II 34 síntomas la irritabilidad en 6 pacientes y la agitación psicomotriz en 6. Cuadro 3. Todos los pacientes estuvieron estables hemodinamicamente y no habían tomado medicamentos durante la semana previa.

En el cuadro 4, Gráfica I presentamos los días de estancia intrahospitalaria la cual fue mayor para el grupo I con una media de 28.33 días que corresponde a 59.11%, mientras que para el grupo II fue de 19.66 que corresponde a 40.89%, acortando el internamiento en un 18.22 %. Estadísticamente resulto significativo encontramos una *t* de -486758 $p=0.005$.

La dosis inicial de haloperidol fue similar para ambos grupos, para el grupo I fue una media de 17.5 mgrs/día mientras que para el grupo II fue de 19.44 mgrs/día, la dosis final presenta diferencias de interés ya que para el grupo I fue de 20.41 mgrs/día y para el grupo II 12.2 mgrs/día con una *t* students de 2.55; $p = 0.01$ lo que resulto significativamente estadístico. (cuadro 5, gráfica II)

La relación existente entre electroencefalogramas anormales con días de estancia intrahospitalaria este último parámetro como un estándar de medición clínica no tuvo diferencias interesantes ya que para el Grupo I hubo un total de 6 pacientes que presentaron anomalía electroencefalográfica con una media de 8 días de estancia intrahospitalaria, para el grupo II 3 pacientes resultaron con alteraciones electroencefalográficas y estos presentaron una media de días de estancia intrahospitalaria de 6 (cuadro 6, gráfica III). Dentro de las alteraciones electroencefalográficas encontramos que el hallazgo más frecuente son discreta desorganización difusa de predominio frontotemporal en 7 pacientes y en 2 actividad paroxística de localización bifrontotemporal.

Se comparo los cambios de laboratorio para ambos grupos encontrando en el grupo I cambios en plaquetas en 4 pacientes, colesterol encontrados en tres pacientes, hemoglobina en un paciente y en el BUN (nitrógeno sérico urémico) en 1. Para el grupo II se encontraron cambios en plaquetas en 2 pacientes, de colesterol en 5 pacientes y en hemoglobina en 1 paciente. Siendo mayor el número de pacientes para el grupo II de colesterol elevado que pudiera estar directamente relacionado con el aumento de peso. (cuadro 7, Gráfica IV).

En el cuadro 8 Gráfica V se muestra las modificaciones en el peso entre ambos grupos, se encontró que en el grupo I subieron un promedio de 1.91 kilos mientras que en el grupo II fue de 6.34 kilos. Con resultados en *t* de -2.53 $p = 0.01$ mostrando significancia estadística.

La relación existente entre síntomas positivos y negativos en ambos grupos fue medido por la Escala del mismo nombre PANSS, los cambios más característicos fue en la puntuación positiva donde la puntuación inicial para el grupo I fue una media de 35.17, para el grupo II de 33.11, y la puntuación final fue más alta para el grupo I fue de 15.17 mientras que para el grupo II fue de 9. Cuadro 9 Gráfica VI.

La impulsividad fue medida aplicando la escala de impulsividad de Plutchick encontrando en el grupo I una puntuación inicial de 28, en el grupo II fue de 29.44 la puntuación al termino del estudio disminuyo en ambos grupos pero fueron encontradas puntuaciones más bajas en el segundo grupo: Grupo I 20.16, Grupo II 14.11 La *T* Students tuvo un valor de 0.86 con una $p = 0.19$, denotando que estadísticamente no hubo significancia. Cuadro 10, gráfica VII.

Los efectos colaterales fueron similares para ambos grupos encontrando 48 hallazgos en total para el grupo I principalmente Astenia 18.75%, sueño 16.6% y dificultad en la concentración 12.5% para el grupo II hubo 46 hallazgos donde los más altos fueron astenia con 17.30, dificultad en la concentración 13.09%. Cuadro 11

Utilizamos la escala de Barnes para medir los síntomas acatisicos que estuvieron presentes minimamente en ambos grupos para el grupo I inicial fue de 0.08 final 1.75 mientras que para el grupo II inicial fue de 0 y final 1.2 Cuadro 12, Gráfica VIII.

Para los síntomas extrapiramidales tomamos en cuenta a la escala de Di Mascio, encontramos para el grupo I 0.75 puntos iniciales mientras que para el grupo II 0, La puntuación final fue mayor para el grupo I con una media de 1.42 puntos, final de 1.33. Cuadro 13, Gráfica IX.

En cuanto el control de la agresividad esta fue medida por la Escala de Agresividad Explícita, encontrando diferencias significativas en el Grupo I se encontró episodios agresivos hasta la sexta semana, mientras que en el grupo II fue en la segunda semana el reporte obtenido en cuanto la puntuación califico ligeramente más bajo para el grupo I en la primera semana con una media de 15.25, para el grupo II fue de 16 puntos. En la segunda semana fue más alto para el Grupo I con un puntaje de 5 mientras que en el grupo II fue de 1, para el grupo I la tercera semana calificó de 2.75 puntos, cuarta con 0.25 puntos y la quinta 0.33, mientras que en el grupo II no hubo reportes. Cuadro 14, Gráfica X t students -1.94 $p=0.04$

Las intervenciones sucedieron de igual forma similar durante la primera semana hubo para el grupo I una media de 15.5 puntos mientras que para el grupo II fue de 15, en la segunda semana para el grupo I fue de 4.83 puntos, mientras que para el grupo II fue de 1.1, en la tercera semana sólo hubo intervenciones para el grupo I con una calificación de 2.25 en la cuarta semana fue de 1, para la quinta semana fue de 0.25, mientras que en el grupo II desde la tercera semana no hubo intervenciones. Cuadro 15, Gráfica XI t students 2.79 $p=0.02$

En cuanto el control de la agresividad en días esta fue mayor para el grupo I con una media de 19.5, para el grupo II una media de 7.33 días. Cuadro 16, Gráfica XII t students -57548 $p=0.000046$

IX.- CUADROS Y GRAFICAS

CUADRO No. 1 PORCENTAJE DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS AGRESIVOS E IMPUSIVOS A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

GRUPO	N. DE PACIENTES EN ESTUDIO	%
GRUPO I	12	57.14
GRUPO II	9	42.86
TOTAL	21	100

CUADRO No. 2 COMPARACION DE AMBOS GRUPOS POR SEXO, EDAD, TIEMPO DE INICIO DEL PADECIMIENTO, NUMERO DE EPISODIO Y TIPO DE ESQUIZOFRENIA.

SEXO		EDAD		TIEMP/PADEC		N. DE EPISODIO		TIPO	
I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
F	M	22	31	2	18	1	3	paranoide	paranoide
M	M	24	20	3	1	4	1	indiferencia do	paranoide
M	F	29	27	7	6	5	3	paranoide	paranoide
F	M	42	46	30	13	5	6	paranoide	paranoide
F	M	32	31	9	9	3	2	paranoide	paranoide
F	M	33	33	12	6	6	3	indiferencia do	paranoide
M	M	34	26	11	2	2	2	indiferencia do	paranoide
M	M	34	27	11	9	2	5	indiferencia do	paranoide
M	M	34	36	9	12	3	2	paranoide	paranoide
M		38		18		3		paranoide	
M		40		18		10		paranoide	
F		42		20		3		paranoide	
MEDIA		33.6	25.2	12.5	6.9	3.91	2.45		
		6							

* EDAD: t students = 0.94 $p= 0.18$

* TIEMPO DE PADECIMIENTO: t students = 1.39 $p= 0.08$

* NUMERO DE EPISODIO: t student = 1.05 $p= 0.15$

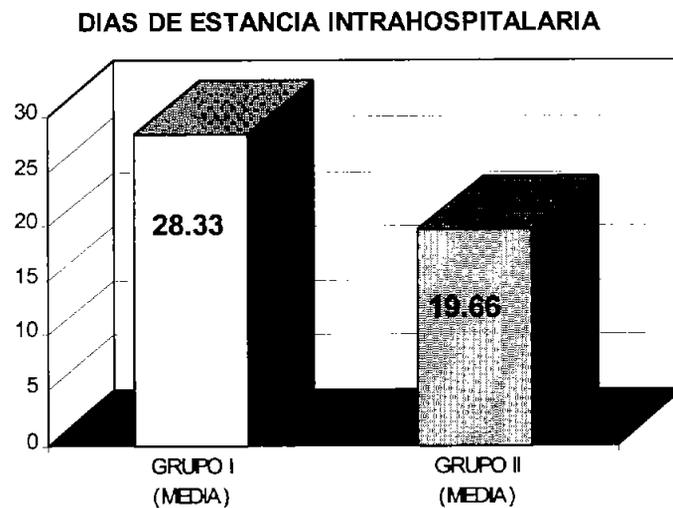
CUADRO No. 3 PORCENTAJE DE LOS SÍNTOMAS AGRESIVOS MOTIVO DE INGRESO DE LOS PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO.

SINTOMAS AGRESIVOS	GRUPO I		GRUPO II	
	No	%	No	%
IRRITABILIDAD	4	9	6	18
INTENTO DE INCENDIO	0	0	1	3
MUTISMO SELECTIVO	0	0	1	3
AGRES. VERBAL A CONOCIDOS SIN COPROLALIA	0	0	1	3
AGRES. VERBAL A CONOCIDOS CON COPROLALIA	8	18	2	6
AGRESIVIDAD FISICA A CONOCIDOS	3	7	4	12
IMPULSIVO	3	7	2	6
AGITACIÓN PSICOMOTRIZ DE INGRESO	8	18	6	18
AGRES. VERBAL A DESCONOCIDOS	3	7	3	7
AGRES. FISICA A DESCONOCIDOS	2	4	2	6
INTENTO SUICIDA	1	2	2	6
AUTOSION	3	7	2	6
INTENTO DE EXPLOSION	0	0	1	3
DESTRUCTIVIDAD	3	7	1	3
HIPOREXIA	2	4	0	0
DESHINIBICION SEXUAL	2	4	0	0
HOSTILIDAD	2	4	0	0
OPOSICIONISMO	1	2	0	0
TOTAL	45	100	34	100

CUADRO No. 4 PORCENTAJE DE DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA DE AMBOS GRUPOS EN QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

	<i>DIAS DE ESTANCIA</i>	<i>%</i>
<i>GRUPO I</i>	28.33	59.11
<i>GRUPO II</i>	19.66	40.89
<i>TOTAL</i>	47.93	100
<i>t -4867</i>	<i>P= 0.005</i>	

GRAFICA No 1

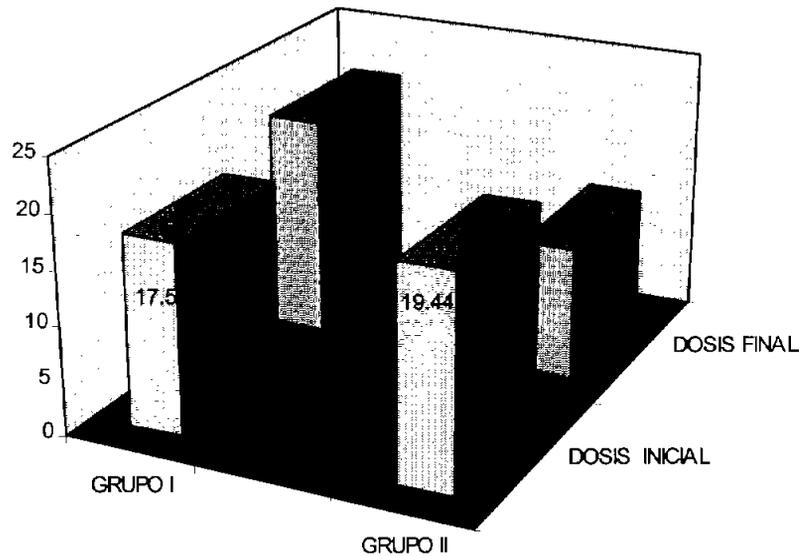


CUADRO No. 5 MEDIA DE DOSIS INICIALES Y FINALES DE AMBOS GRUPOS DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL- OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL - PLACEBO

DOSIS GRUPO I		DOSIS GRUPO II	
INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
15	20	15	5
15	20	20	10
15	30	20	20
30	25	20	25
15	20	20	10
20	25	20	10
15	10	20	5
15	10	20	20
20	25	20	5
15	15		
20	30		
15	15		
17.5	20.41	19.44	12.22
<i>T Student</i> =2.55		<i>P</i> = 0.01	

GRAFICA No. 2

DOSIS INICIALES Y FINALES

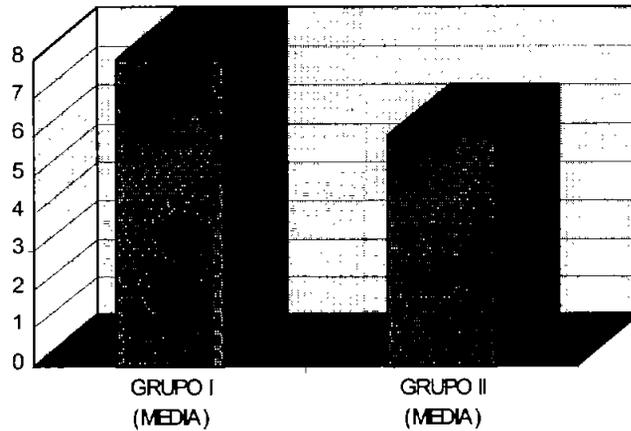


CUADRO No. 6 RELACIÓN EXISTENTE ENTRE ELECTROENCEFALOGRAMAS ANORMALES Y LOS DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA DE PACIENTES ESQUIZOFRENICOS A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

GRUPO I		GRUPO II	
EEG	DEIH	EEG	DEIH
Anormal	9	Anormal	3
Anormal	3	Anormal	8
Anormal	8	Anormal	7
Anormal	10		
Anormal	11		
Anormal	7		
media	8	Media	6

GRAFICA 3

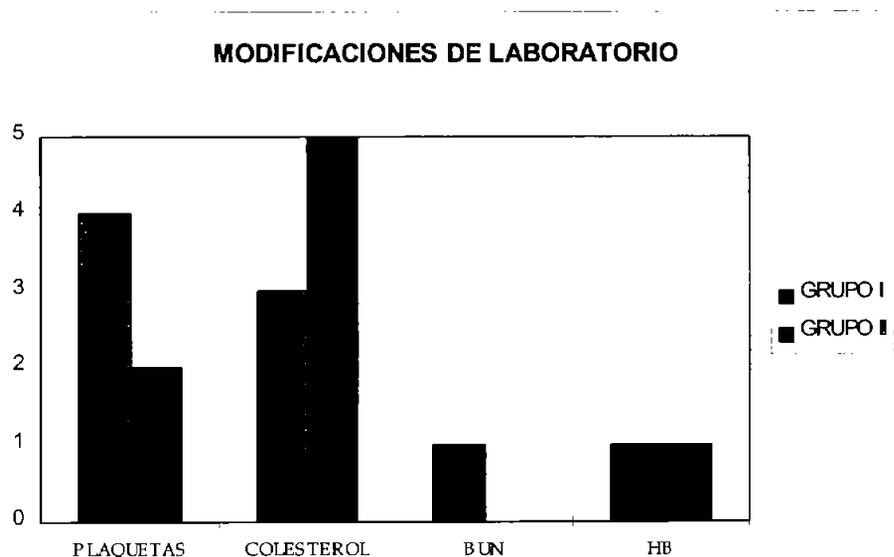
DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA



CUADRO No. 7 CAMBIOS DE LABORATORIO ENCONTRADOS EN AMBOS GRUPOS A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

CAMBIOS DE LABORATORIO ENCONTRADOS				
	PLAQUETAS	COLESTEROL	BUN	HB
GRUPO I	4	3	1	1
GRUPO II	2	5	0	1

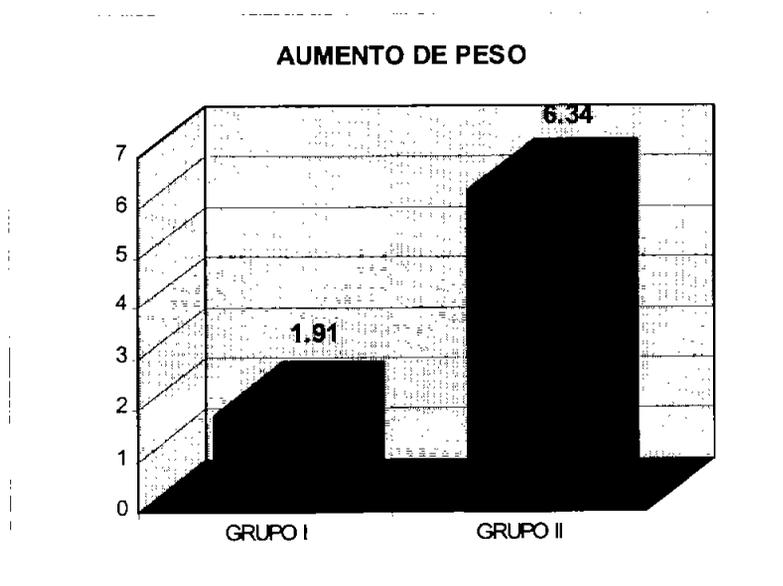
GRAFICA No. 4



CUADRO No. 8 MEDIA DEL AUMENTO DE PESO QUE SE PRESENTO EN LOS PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

AUMENTO DE PESO	
GRUPO I	GRUPO II
1.5	20
1.5	2.7
1.5	3.5
2.5	0.9
1.5	2.7
1.3	2.8
1.5	7
1.5	3.5
3	14
3.7	
1	
2.5	
1.91	6.34
$T = -2.53$	$P = 0.017$

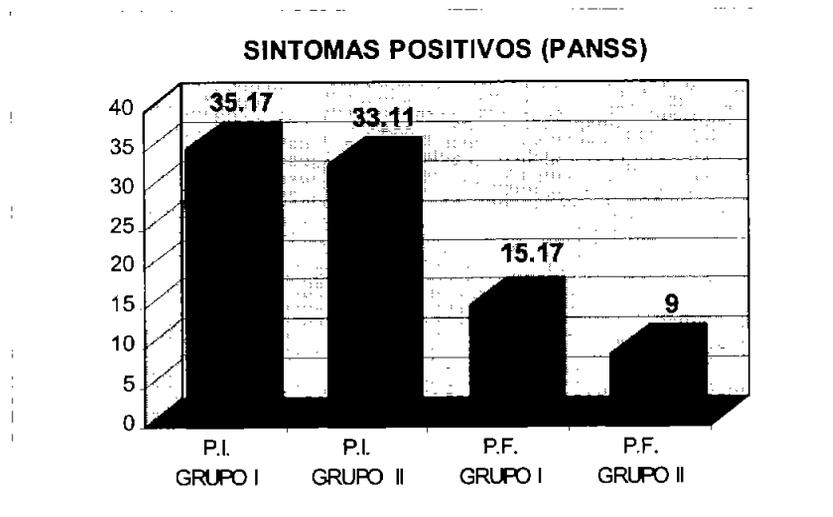
GRAFICA No. 5



CUADRO No. 9 MEDIA DE LA PUNTUACIÓN POSITIVA ENCONTRADA EN LA ESCALA DE SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA ESQUIZOFRENIA PANSS DE LOS PACIENTES A QUIENES SE LE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO.

PUNTUACION DE SINTOMAS POSITIVOS (PANSS)			
GRUPO I		GRUPO II	
INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
35.17	15.17	33.11	9
T=0.48		P=0.50	

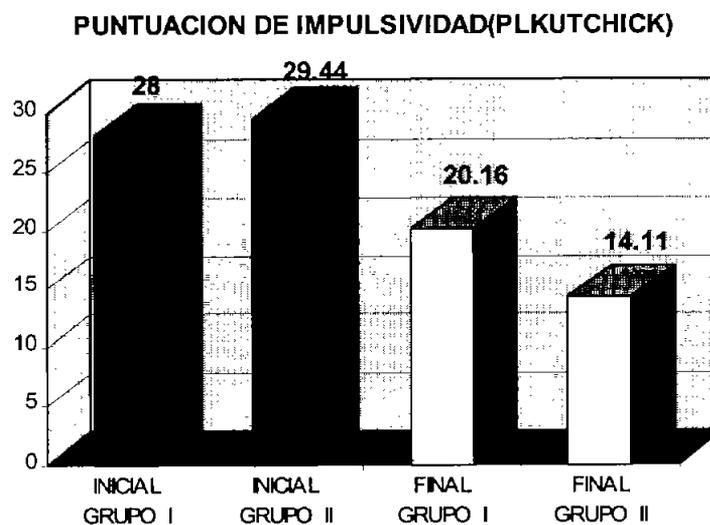
GRAFICA No. 6



CUADRO No. 10 MEDIA DE LA ESCALA DE IMPUSIVIDAD DE PLUTCHICK DE LOS PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

PUNTUACION DE IMPULSIVIDAD (PLUTCHICK)			
GRUPO I		GRUPO II	
INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
28	20.16	29.44	14.11
tt 0.86		P= 0.19	

GRAFICA No. 7



CUADRO No. 11 EFECTOS COLATERALES ENCONTRADOS EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO.

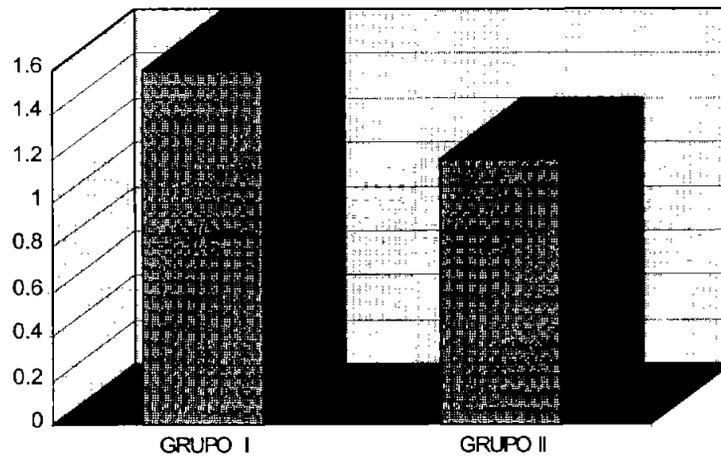
EFECTOS COLATERALES	GRUPO I		GRUPO II	
	No	%	No	%
TENSION	3	6.25	1	2.17
AUMENTO DE LA DURACION DEL SUEÑO	8	16.66	5	10.86
ASTENIA	9	18.75	8	17.39
T. DE LA ACOMODACION	4	8.33	1	2.17
NAUSEA	1	2.08	1	2.17
DIARREA	0	0	1	2.17
CEFALEA	4	8.33	3	6.52
DISMINUCION EN LA CONCENTRACION	6	12.5	6	13.04
SEDACION	0	0	1	2.17
AUMENTO DE LA SUDORACION	0	0	1	2.17
FATIGA	3	6.25	5	10.86
CONSTIPACION	2	4.16	6	13.04
PALPITACIONES	4	8.33	2	4.34
TAQUICARDIA	3	6.25	2	4.34
HIPOQUINECIA	1	2.08	2	4.34
MENORRAGIA	0	0	1	2.17
RONCHAS	0	0	0	0
TOTAL	48	100	46	100

CUADRO No. 12 MEDIA DE LOS SÍNTOMAS ACATISICOS POR LA ESCALA DE BARNES ENCONTRADOS EN AMBOS GRUPOS A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO.

PUNTUACION DE LOS SINTOMAS ACATISICOS (BARNES)					
GRUPO I			GRUPO II		
INICIAL	FINAL	DIFERENCIA	INICIAL	FINAL	DIFERENCIA
0.08	1.75	1.6	0	1.2	1.2

GRAFICA No. 8

PUNTUACION DE LOS SINTOMAS ACATISICOS (BARNES)

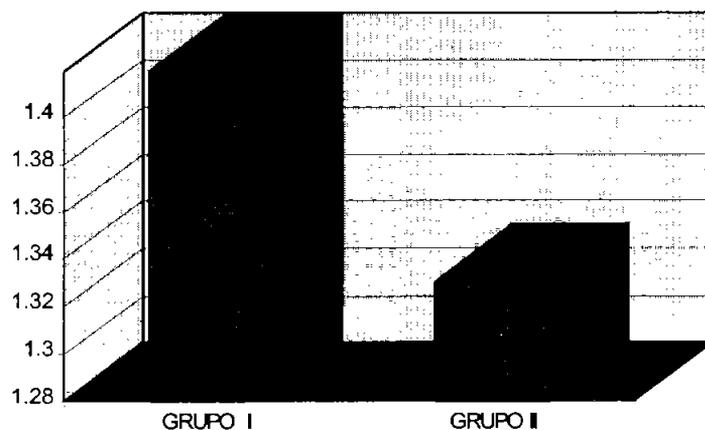


CUADRO No. 13 MEDIA DE LOS SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES DI MASCIO DE LOS PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL PLACEBO.

PUNTUACION DE LOS SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES (Di Mascio)					
GRUPO I			GRUPO II		
INICIAL	FINAL	DIFERENCIA	INICIAL	FINAL	DIFERENCIA
0.75	2.16	1.42	0	1.33	1.33

GRAFICA No. 9

PUNTUACION DE LOS SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES (Di Mascio)

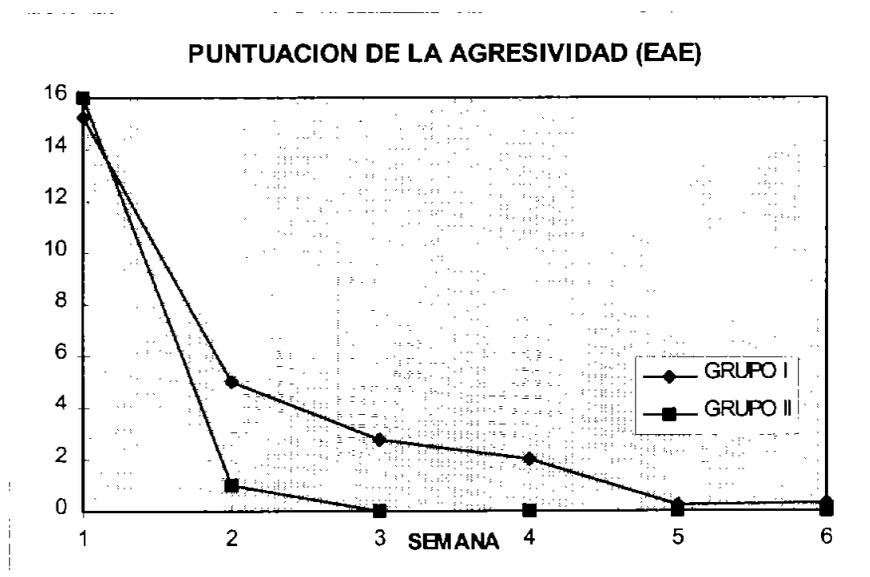


TESIS NO SALE

CUADRO No. 14 MEDIA SEMANAL DE LA AGRESIVIDAD POR LA ESCALA DE AGRESIVIDAD EXPLICITA DE LOS PACIENTES A QUIENES SE ADMINISTRO TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO.

PUNTUACION SEMANAL DE AGRESIVIDAD (EAE)		
SEMANA	GRUPO I	GRUPO II
1	15.25	16
2	5	1
3	2.75	0
4	2	0
5	0.25	0
6	0.33	0
<i>t</i> -1.94 <i>P</i> =0.04		

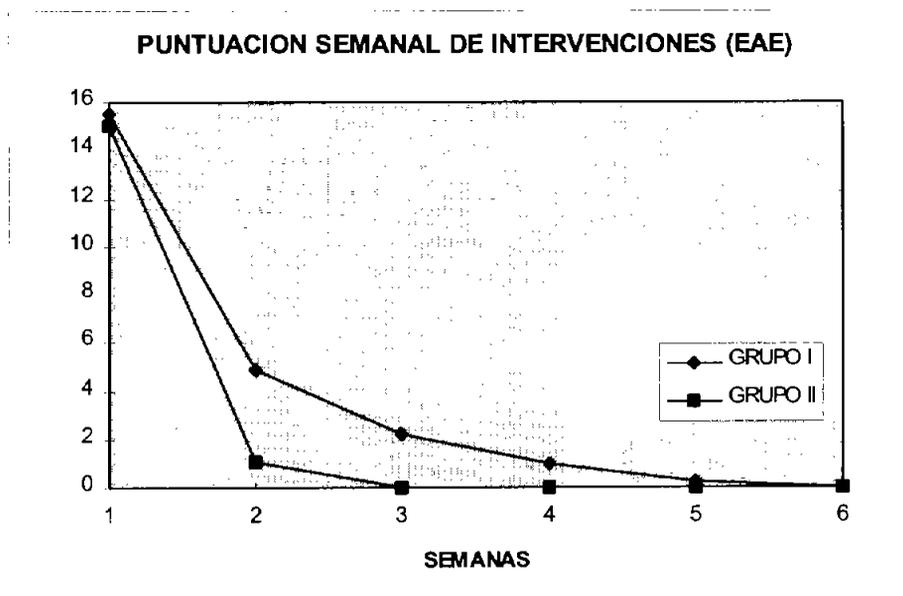
GRAFICA No. 10



CUADRO No. 15 MEDIA SEMANAL DE INTERVENCIONES POR MEDIO DE LA ESCALA DE AGRESIVIDAD EXPLICITA DE LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO.

PUNTUACION SEMANAL DE INTERVENCIONES (EAE)		
SEMANA	GRUPO I	GRUPO II
1	15.5	15
2	4.83	1.1
3	2.25	0
4	1	0
5	0.25	0
6	0	0
<i>t</i>	2.79	<i>P</i> = 0.02

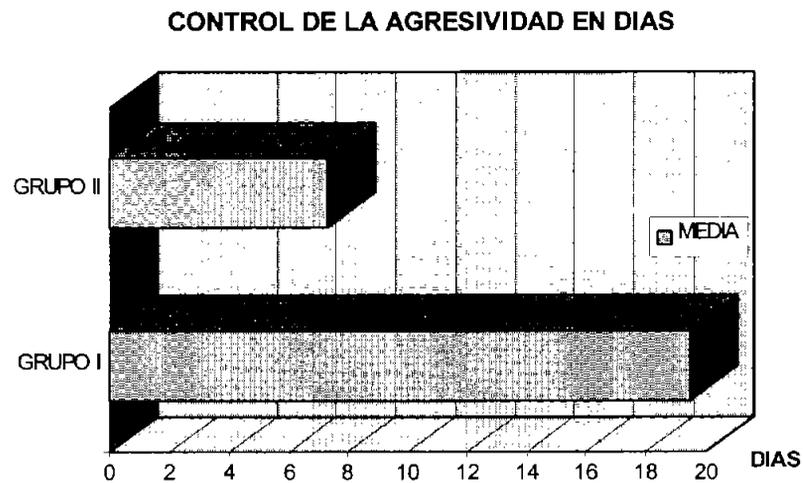
GRAFICA No. 11



CUADRO No. 16 CONTROL DE LA AGRESIVIDAD EN DIAS DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO COMBINADO HALOPERIDOL-OXCARBAZEPINA VS HALOPERIDOL-PLACEBO

CONTROL DE LA AGRESIVIDAD EN DIAS		
	GRUPO I	GRUPO II
MEDIA	19.5	7.33
t -57548	P= 0.00004	

GRAFICA No. 12



XI.- CONCLUSIONES

De acuerdo a lo anterior podemos concluir que la agresividad en los pacientes esquizofrénicos se presenta más en el sexo masculino que en el femenino, por lo regular esta va dirigida a personas conocidas y esta directamente influenciada por alucinaciones e ideas delirantes, los síntomas agresivos de más se presentaron y que motivaron la hospitalización fue la agresividad verbal y la agitación psicomotriz. En la totalidad de los pacientes hubo la necesidad de terminar la primera entrevista con ayuda de seguridad y en la mayoría de las veces se aplicó una primera dosis de haloperidol de 10 mgrs.

La mayoría de los pacientes esquizofrénicos agresivos son de tipo paranoide y en menor grado de tipo indiferenciado, siendo este último grupo más problemático en el control de la impulsividad.

Se encontró electroencefalogramas anormales en una mínima parte de los pacientes principalmente reportada como una discreta desorganización difusa de predominio frontal y temporal y actividad paroxística de localización bifrontotemporal, al utilizar el tratamiento combinado disminuyó en mínima proporción los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes en comparación de los que tenían electroencefalogramas normales, por lo que concluimos que este factor no es de interés para que el anticomitial actúe con mayor incisión.

Los síntomas positivos del PANSS mejoraron, en especial las alucinaciones se modificaron de inmediato, con ello la conducta de los pacientes y el mejor abordaje en las entrevistas.

La totalidad de los pacientes con aplicación de haloperidol-oxcarbazepina presentaron efectos extrapiramidales pero estos fueron de fácil control y en menor número que con el haloperidol únicamente, además de que los síntomas que se presentaron, son similares sin haber otros que no estuvieran con el uso de haloperidol únicamente.

El uso del tratamiento combinado se relaciona con cambios en los laboratorios en especial aumenta el colesterol que puede estar directamente influenciado por el aumento de peso que aumento notablemente al utilizar haloperidol-oxcarbazepina.

Al utilizar el tratamiento combinado con oxcarbazepina la sintomatología se controla con mayor facilidad, lo cual hace que la dosis de haloperidol se reduzca, así mismo con el uso dosis de oxcarbazepina a dosis de 600 a 900 mgrs al día ofrece ventajas en los pacientes esquizofrénicos agresivos e impulsivos que utilizando sólo el neuroléptico, existe un menor número de intervenciones en estos y los episodios agresivos son controlables en menor número de días agilizando con ello el alta de los pacientes.

XI.- DISCUSIÓN.

Este tratamiento combinado tiene buenos resultados en los síntomas agresivos del paciente esquizofrénico, logrando una rápida modificación en el mejoramiento de la conducta que a su vez permite que el paciente se integre a los servicios que ofrece la hospitalización, disminuyendo el número de días de estancia intrahospitalaria y un mejor control por parte de los familiares al externarse.

Se puede mantener al paciente con menor dosificación de neuroléptico, lo cual no ocurre al utilizar otros procedimientos, el paciente se mantiene a la vez estable en el afecto sin repercutir este rubro en el curso del episodio. Las dosis utilizadas de oxcarbazepina fueron menores que las enunciadas para sus efectos anticonvulsionantes y menores que utilizadas en otros anticonvulsionantes como carbamazepina o Ac. Valproico donde se ha llegado a utilizar para control de la agresividad 1600 mgrsd, lo cual también repercute en la economía del paciente y como consecuencia en el abandono del tratamiento.

De acuerdo a la bibliografía se esperaba que hubiera mayor respuesta en pacientes que presentaran electroencefalogramas anormales, sin embargo no hubo diferencias entre estos, los días de estancia intrahospitalarios se tomo como parámetro clínico y fue similar la respuesta por lo que este punto no influye.

Respecto a los efectos secundarios estos son mínimos y no tiene otros que el haloperidol por si sólo presente, la somnolencia marcada ante el uso de otros anticonvulsionantes combinados con neuroléptico se reporta de manera similar, los síntomas extrapiramidales son de fácil control y no requieren de dosis elevadas de anticolinérgico como se reporta en otros estudios.

Los síntomas psicóticos se mantienen estables e incluso existe una mejoría mayor que con la monoterapia, afirmando algunos estudios realizados con la carbamazepina, los síntomas positivos del PANSS tienen mayor modificaciones que los negativos.

Existe un control de los síntomas agresivos disminuyendo el número de intervenciones a menor tiempo lo cual repercute en la actitud del personal hacia estos, en la disponibilidad de integrarlos a las diferentes terapias del servicio y sobre todo en los días de estancia intrahospitalaria, podemos mencionar que este estudio es una alternativa de solución ante la sintomatología agresiva del paciente esquizofrénico.

XI.- SUGERENCIAS

Protocolizar de manera profunda al paciente esquizofrénico agresivo con el fin de conocer el manejo integral y proporcionar el tratamiento adecuado.

Realizar un estudio con mayor número de pacientes y a largo plazo con el fin de detectar las modificaciones clínicas en este tipo de pacientes y saber en que momento se suspenderá este sin que repercuta nuevamente.

Establecer las diferentes opciones que pueden utilizarse en estos pacientes, y capacitar al personal en general de los hospitales psiquiátricos para no hacer uso indiscriminado de otros medicamentos y no tomar medidas de control de mayor severidad que perjudique la integridad del paciente.

Continuar realizando estudios con otros medicamentos disponibles en el H. Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez con el fin de tener opciones suficientes ante estos casos, seguras y sin riesgo para el paciente.

Reforzar continuamente al personal las medidas que deben de implementarse a este tipo de pacientes y las diferencias que existen con otros pacientes psiquiátricos agresivos.

XI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- APTER ALAN, VAN PRAAG, HERMAN, ROBERT PLUTCHIK, SERGE SEVY, KORN MARTIN. INTERRELATIONSHIPS AMONG ANXIETY, AGRESSION, IMPULSIVITY, AND MOOD: A SEROTONERGICALLY LINKED CLUSTED? PSYCHIATRY RESEARCH, APRIL 1990;32:191-199.
- 2.- ASNIS GREGORY M, KAPLAN MARGARET, PhD, HUNDORFEAN GABRIELA, MD. VIOLENCE AND HOMICIDAL BEHAVIORS IN PSYCHIATRIC DISORDERS. THE PSYCHIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA. JUNE 1997; 20 (2): 405-425.
- 3.- AYUSO GUTIERREZ JOSE LUIS. BIOLOGIA DE LA CONDUCTA AGRESIVA Y SU TRATAMIENTO. SALUD MENTAL, 1999:NUMERO ESPECIAL: 19-25.
- 4.- BESPALI DE CONSENS. VIOLENCIA FURIA Y MUERTE. PSIQUIS 1995; 4 (3): 53-58.
- 5.- BUSS AH. AGRESSION PAYS. THE CONTROL OF AGRESSION AND VIOLENCE CONGNITIVE ANS PSYCHOIOLOGICAL FACTORS. NEW YORK 1971. ACADEMIC PRESS: 7-18.
- 6.- DALE E. MCNEIL, PH, RICHARD S. MYERS, M.D. ET AL. EL PAPEL DE LA VIOLENCIA EN LA DECISION PARA LA HOSPITALIZACION EN LA SALA DE URGENCIAS PSQUIATRICAS, AM. J. PSYCHIATRY 1992; 149: 207-212.
- 7.- DOUGLAS H. HUGHES, MD. PHARMACOLOGIC MANAGEMENT OF THE CHRONICALLY AGGRESSIVE PSYCHIATRIC PATIENT. PSYCHIATRIC ANNALS JULY 1998; 28 (7): 367-370.
- 8.-CHUONG, ROBERT DMD, A. SCHIZOPHRENIA: MEDICAL MANAGEMENT UPDATE. ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL ORAL RADIOL ENDOD, NOVEMBER 1999; 88 (5): 526-528.
- 9.-HAMILTON MAX. PSICOPATOLOGIA CLINICA DE FISH. SIGNOS Y SINTOMAS EN PSIQUIATRIA. INTERAMERICANA, SEGUNDA EDICION, MEXICO D.F. 1986. Pp 132-134.
- 10.- HESSLINGER, BERNARD MD; NORMANN, CLAUS MD; LANGOSCH, JENS M. MD; ET AL. EFFECTS OF CARBAMAZEPINE AND VALPROATE ON HALOPERIDOL PLASMA LEVE IS AND ON PSYCHOPATHOLOGIC OUTCOME IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS. J. CLIN PSYCHOPHARMACOL, AUGUST 1999; 19(4): 310-315.

11.- LAWRENCE C. KOLB. PSQUIATRIA CLINICA MODERNA. LA PRENSA MEDICA MEXICANA. 5ª. EDICIÓN. 1976. PP.28, 46, 112.

12.- LICHT, RAMUS W. OLESEN FRILIS PREBEN. OLANZAPINE SERUM CONCENTRATION LOWERED BY CONCOMITANT TREATMENT WITH CARBAMAZEPINE. J. CLIN PSYCHOPHARMACOL . FEB 2000; 20 (1): 110-112.

13.- LINDSAY D.G. THOMSON. TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN CONDICIONES DE ALTA SEGURIDAD. AVANCES EN PSQUIATRIA, ENERO 20001; 6 (4): 11-19.

14.- MAJDA OMEROV, BORJE WISTEDT, KJELL ELGEN. TRATAMIENTO DE PACIENTES PSICOTICOS CON TRASTORNOS AGUDOS: EVALUACION DE UNA ESTRATEGIA TERAPEUTICA.NORD J. PSYCHIATRY 1995; 49 (35S): 63-77.

15.- PAEZ FRANCISCO, JIMENEZ ALEJANDRO, LOPEZ ALBERTO, RAULL ARIZA JAIME PAULO, ORTEGA SOTO HECTOR, NICOLINI HUMBERTO. ESTUDIO DE VALIDEZ DE TRADUCCION AL CASTELLANO DE LA ESCALA DE IMPULSIVIDAD DE PLUTCHIK. SALUD MENTAL OCTUBRE 1996, 19 S 10-12

16.- PHILIP G. JANICAK, M.D. THE RELEVANCE OF CLINICAL PHARMACOKINETICS AND TERAPEUTIC DRUG MONITORING: ANTICONVULSANT MOOD STABILIZERS AND ANTIPSYCHOTICS. J. CLIN PSYCHIATRY SEPTEMBER 1993; 54 (9): 35-41.

17.- RAMOS LIRA LUCIANA , SALTIJERAL MARIA TERESA, CABALLERO MIGUEL ANGEL. IMPACTO DE LA VIOLENCIA EN LA SALUD MENTAL. ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS. SALUD MENTAL ABRIL DE 1996; 19 S: 19-30.

18.- RATEY J.JONH. SORGI PAUL. GUIIAN A. ET AL. . NADOLOL TO TREAT AGGRESSION AND PSYCHIAATRIC SYMPTOMATOLOGY IN CHRONIC PSYCHIATRIC INPATIENTS: A DOBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY. J. CLIN. PSYCHIATRY, 1992; 53: 41-45.

19.- RUEDRICH S. WALES FOSSACECA TOLIVER. EFFEC OF DIVALPROEX SODIUM ON AGRESSION AND SELF-INJURIOSUS BEHAVIOUR IN ADULTS WITH INTELLECTUAL DISABILITY : A RETROSPECTIVE REVIW. JOURNAL OF INTELECTUAL APRIL 1999. DISABILITY RESEARCH; 43 (2): 105-111.

20.- SPIVAK BARUCH, MESTER ROBERTO, WITTENBERG NATHAN, MAMAN

ZIONA, WEIZMAN ABRAHAAN. DISMINUCION DE LA AGRESIVIDAD E IMPULSIVIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CON CLOZAPINA EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS CRONICOS RESISTENTES A ANTIPSICOTICOS. CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY 1997; 20 (5): 442-446.

21.- TARDIFF K. KOENIGSBERG HW ASSAULTIVE BEHAVIOR AMONG PSYCHIATRY OUT PATIENTS. AMERICAN JOURNAL OF PSICHIATRY, 1985; 142: 960-963.

22.- TIHONEN J; ISOHANNI, M. RASANEN P, ET AL THE STATE HOSPITAL SURVEY: A DESCRIPTION OF PSYCHIATRIC PATIENTS IN CONDITIONS OF SPECIAL SECURITY IN SCOTLAND. JOURNAL OF FORENSIC PSYCHIATRY 1997; 8, 263-284.

23.-VELIKONJA M. EFFECT OF OXCARBAZEPINA ON AFFECTIVE Y SCHIZOAFFECTIVE SYMPTOMS A PRELIMINARY REPOR. PSYCHOPHAMACOLOGY. 1994. 114 (3) P. 13.

24.-WHITE HS, COMPARATIVE ANTICONVULSANT AND MECHANISTIC PROFILE OF THE ESTABLISHED AND NEWER ANTIEPILEPTIC DRUGS, EPILEPSIA 1999; 40 (SUPPL 5): 2- 10.

25.- YUDOFKY, M.D. SILVER M. JONATHAN, WYNN JACKSON, M.D., ENDICOTT, PH D. WILLIAMS DANIEL, M.D. THE OVERT AGGRESSION SCALE FOR THE OBJETIVE RATING OF VERBAL AND PHYSICAL AGGRESION. . AM. J. PSYCHIATRY, JANUARY 1986; 143 (1): 35-39.