



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina  
Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

**EFFECTIVIDAD DE HALOPERIDOL versus OLANZAPINA EN EL CONTROL  
SINTOMÁTICO DE LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ EN PACIENTES CON  
ESQUIZOFRENIA**

PRESENTA LA TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PSIQUIATRÍA

Dr. Daniel Real Juárez

Asesora Teórica:  
Dra. María del Socorro González  
Valadez

Asesora Metodológica:  
Dra. Lina Díaz Castro

***México, Ciudad de México, Julio de 2016***

## AGRADECIMIENTOS

De forma inicial al Ser Supremo que llamo Padre Eterno, por el camino trazado y el objetivo final de mi existencia.

A mis padres, Elia y Antonio, porque soy la mitad de cada uno de ellos, por el amor y el buen ejemplo en todo, que me han dado. Al igual que a mis hermanos Adrián, Nadia, Josué y Mateo. Sin olvidar a mis compadres Norma y Diego, por ser parte tan importante en mi formación como especialista.

A Iliana por ser mi compañera en esta aventura de la especialización en Psiquiatría, y también, en la otra aventura, más grande aún, que se llama vida.

A la Dra. Lina, con toda la admiración y respeto, por ser quien me acercó de forma inicial al mundo de la agitación y por ser el estímulo de buscar algo más en la vida profesional.

A la Dra. Coco, con todo el cariño y respeto, por ser una madre, una amiga y un soporte a lo largo de toda mi especialidad.

Por último, a los más importantes, a mis pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, que gracias a ellos pude formarme en el mundo de la Psiquiatría.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
LISTA DE CUADROS, ALGORITMOS, GRÁFICAS Y ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. MARCO TEÓRICO.....	10
1. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.....	10
1.1. APROXIMACIÓN TEÓRICA.....	10
1.2. APROXIMACIÓN CLÍNICA.....	11
2. FISIOPATOLOGÍA.....	13
2.1. Circuito cortico-estriado-talámico-cortical 'normal'.....	14
2.2. Circuito cortico-estriado-talámico-cortical en la agitación psicomotriz del paciente psicótico.....	15
2.3. Efecto del ácido gama-aminobutírico y la dopamina en el circuito cortico-estriado-talámico-cortical.....	15
3. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA PSIQUIÁTRICA.....	16
4. MANEJO DEL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA Y CON AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.....	19
4.1. La contención farmacológica o tranquilización rápida.....	21
4.2. "Manejo ideal" de la contención farmacológica.....	22
4.3. El "medicamento ideal" para la contención farmacológica.....	23
4.4. Elección del psicofármaco.....	23
5. UTILIZACIÓN DE HALOPERIDOL.....	25
5.1. Farmacodinamia.....	26
5.2. Farmacocinética.....	26
5.3. Efectos secundarios.....	26
5.4. Disforia neuroléptica.....	27
5.5. Pautas de utilización.....	27
6. UTILIZACIÓN DE OLANZAPINA.....	27
6.1. Farmacodinamia.....	28
6.2. Farmacocinética.....	28
6.3. Efectos secundarios.....	29
6.4. Pautas de utilización.....	29
7. LIMITACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS INTERNACIONALES.....	29
8. COMPARACIÓN DE HALOPERIDOL <i>versus</i> OLANZAPINA: LITERATURA INTERNACIONAL.	29

9.	COMPARACIÓN DE LOS MANEJOS PSICOFARMACOLÓGICOS EN PACIENTES AGITADOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO.....	34
10.	HERRAMIENTAS PARA MEDIR EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL CONTROL DE LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.....	34
11.	Subescala PANSS-EC.....	35
11.1.	Estructura de la subescala PANSS-EC.....	36
11.2.	Puntuaciones de gravedad de la subescala PANSS-EC.....	37
11.3.	Criterio de mejoría en la subescala de PANSS-EC.....	37
11.4.	Criterio de remisión en la subescala de PANSS-EC.....	37
11.5.	Validez y confiabilidad de la subescala PANSS-EC.....	38
	MATERIAL Y METODO.....	38
	JUSTIFICACIÓN.....	38
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	40
	OBJETIVO GENERAL.....	40
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
	HIPÓTESIS.....	41
	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.....	42
	TIPO DE ESTUDIO.....	42
	UNIVERSO DE ESTUDIO.....	42
	MUESTRA.....	43
	UNIDAD DE ANÁLISIS.....	43
	PERIODO DE ESTUDIO.....	43
	CRITERIOS DE SELECCIÓN:.....	43
	Criterios de inclusión:.....	43
	Criterios de exclusión:.....	44
	Criterio de eliminación:.....	44
	INSTRUMENTO.....	44
	PROCEDIMIENTO.....	45
	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	48
	RESULTADOS.....	51
	DISCUSIÓN.....	57
	CONCLUSIONES.....	61
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
	ANEXOS.....	68

ANEXO 1. <i>Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component [PANSS-EC]</i> .....	68
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	70
ANEXO 3. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN AL JEFE MÉDICO DE URGENCIAS.....	71

## LISTA DE CUADROS, ALGORITMOS, GRÁFICAS Y ABREVIATURAS

### ALGORITMOS:

- Algoritmo 1. Manejo del paciente con esquizofrenia y agitación psicomotriz.
- Algoritmo 2. Elección del psicofármaco para controlar la agitación psicomotriz

### TABLAS:

- Tabla 1. Puntajes de la agitación psicomotriz moderada y severa en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento.

### FIGURAS:

- Figura 1. El *continuum* de la agitación psicomotriz
- Figura 2. EL Circuito cortico-estriado-talámico-cortical
- Figura 3. Lugar de procedencia de los pacientes.
- Figura 4. Escolaridad de los pacientes.
- Figura 5. Ocupación laboral de los pacientes
- Figura 6. Puntajes de la agitación psicomotriz **moderada** en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento
- Figura 7. Puntajes de la agitación psicomotriz **severa** en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento

### ABREVIATURAS:

(5-HT<sub>2A</sub>) - receptor de serotonina 2A

(D<sub>2</sub>) - receptor dopaminérgico 2

(*et al*) - procede de la expresión latina **et alii**, que significa 'y otros'.

(GABA) - ácido gamma amino butírico

(GPe) - segmento externo del globo pálido.

(GPi) - segmento interno del globo pálido.

(H<sub>1</sub>) - receptor de histamina 1

(hrs) - horas

(mg) - miligramos

(p. e.) - por ejemplo

(PANSS-EC) - Componente de Agitación de la Escala de Síntomas  
Positivos y Negativos de la Esquizofrenia

(SNc) - porción compacta de la sustancia negra.

(SNr) - porción reticular de la sustancia negra.

(STN) - núcleo subtalámico.

(TVA) - área tegmental ventral.

## RESUMEN

### **EFFECTIVIDAD DE HALOPERIDOL INTRAMUSCULAR VERSUS OLANZAPINA INTRAMUSCULAR EN EL CONTROL DE LA AGITACIÓN EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA EN URGENCIAS.**

**Introducción:** La agitación psicomotriz en los pacientes con esquizofrenia es una urgencia psiquiátrica común, su prevalencia se aproxima al 21%. No hay un consenso absoluto en su manejo. Pocos estudios han evaluado la efectividad de los antipsicóticos utilizados en el escenario clínico habitual.

**Objetivo:** comparar la efectividad de haloperidol y olanzapina, por vía intramuscular, en el control de la agitación en pacientes con esquizofrenia atendidos en un servicio de urgencias psiquiátricas.

**Material y Métodos.** De forma naturalística y observacional, en un periodo de 6 meses, se evaluó la gravedad basal de la agitación, a través de la Escala PANSS-EC, y después a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a inyección inicial de haloperidol u olanzapina. La variable de efectividad fue la reducción sobre la puntuación basal en la escala PANSS-EC. Se realizó un análisis con prueba de Kruskal Wallis.

**Resultados.** Se incluyeron **52** pacientes. La agitación fue 44% moderada y 56% severa, y se utilizó para su control haloperidol 10mg (**n=32**), Haloperidol 5mg (**n=6**) y Olanzapina 10mg (**n=14**). No se evidenciaron diferencias significativas en el puntaje de la escala en los grupos de intervención a lo largo de los diferentes tiempos de evaluación, en cada uno de los tiempos. La remisión de la agitación ocurrió en el 93%.

**Conclusiones.** Los resultados sugieren que ambos medicamentos son igual de efectivos en el control de la agitación psicomotriz.

Palabras claves: agitación psicomotriz, esquizofrenia, efectividad, haloperidol, olanzapina.

## **1. INTRODUCCIÓN.**

En el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino, la incidencia de la agitación psicomotriz en el año 2015 se presentó en el 6.82% del total de consultas atendidas en el servicio de urgencias, presentándose más frecuentemente en los trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Ambos datos concuerdan con lo reportado en la literatura médica, que sitúa a la agitación psicomotriz con una incidencia del 10% y el diagnóstico de esquizofrenia, subyacente, en el 21% de esos pacientes agitados.

Una serie de problemas clínicos se plantea desde la valoración inicial del paciente que se sospecha con un cuadro de agitación psicomotriz: ¿qué es la agitación psicomotriz?, ¿en qué momento inicia la agitación psicomotriz?; una vez resueltos los cuestionamientos anteriores, surge la disyuntiva sobre cuál es el camino a seguir para la tranquilización rápida, por la vía psicofarmacológica, del paciente: con haloperidol intramuscular o con olanzapina intramuscular; ya que hasta un 45% de los casos requiere de aplicación de antipsicóticos por la vía intramuscular. A nivel internacional, hay publicadas guías clínicas con algoritmos de manejo para el paciente con esquizofrenia y agitación psicomotriz, en las cuales se puede constatar que, derivado de estudios controlados, la eficacia de haloperidol y olanzapina son similares en el control sintomático de la agitación psicomotriz, pero no en cuanto a efectividad, cuando se utilizan en el ambiente clínico habitual de un servicio de urgencias.

## 2. MARCO TEÓRICO

### **1. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.**

La agitación psicomotriz es una urgencia psiquiátrica frecuente, la cual, sin un manejo oportuno, puede derivar en consecuencias potencialmente graves e incluso fatales, tanto para el paciente como para terceros, incluido el equipo médico y paramédico que atiende esta urgencia. Su manejo presenta ciertas dificultades, pues generalmente se trata de un paciente escasamente cooperador que 'rompe' la relación médico-paciente, incluso ésta es la consecuencia final de la agitación psicomotriz y, a la vez, es el objetivo final a reestablecer, para dar continuidad a la atención médica del paciente agitado, que por cierto, puede llegar a presentar conductas agresivas o violentas, lo cual entorpece mucho el trabajo médico psiquiátrico habitual, en especial en el área de urgencias de los hospitales psiquiátricos y generales.

El estudio de la agitación psicomotriz en la enfermedad mental, por ejemplo, en la esquizofrenia, con el objetivo de diseñar pautas de abordaje terapéutico, se ha complicado por una serie de definiciones a menudo imprecisas, y algunas veces, contradictorias. Si bien existen múltiples definiciones, éstas comparten características claves o núcleos, que a su vez tienen un correlato clínico.<sup>1-6,11-18</sup>

#### **1.1. APROXIMACIÓN TEÓRICA.**

Definición teórica: la agitación psicomotriz se puede delimitar como un síndrome clínico, de inicio agudo y curso fluctuante,

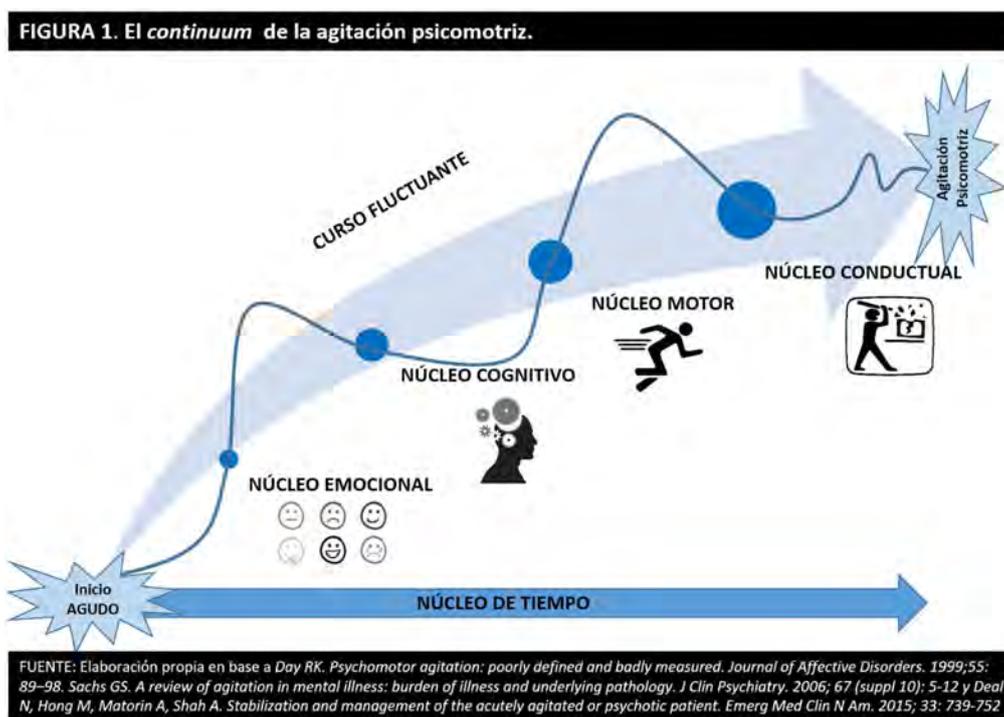
caracterizado por una marcada excitación mental, tanto emocional como cognitiva, que se traduce en un aumento inadecuado de la actividad motora, incluso verbal, en grado variable; va desde una mínima inquietud hasta movimientos descoordinados sin un fin determinado, lo cual altera gravemente la conducta del paciente; puede y no, haber advertencia de dichas manifestaciones por parte del mismo.<sup>1-6,11-18</sup>

## 1.2. APROXIMACIÓN CLÍNICA.

Es posible describir clínicamente un *continuum* de la agitación psicomotriz (**figura 1**), en función de los núcleos básicos de su definición.<sup>1-6</sup>

- Inicio agudo y curso fluctuante (**Núcleo de tiempo**). Los síntomas pueden cambiar muy rápidamente con el curso del tiempo, incluso en minutos.
- Aumento de la actividad motora (**Núcleo motor**). Incapacidad para permanecer sentado y tranquilo, movimientos repetitivos casi estereotipados sin un propósito e improductivos. A nivel verbal puede haber un exceso en la producción vocal.
- Excitación mental (**Núcleo cognitivo-emocional**). Pensamientos fijos y persistentes sobre preocupaciones angustiantes, incluso llegando a externarse por exclamaciones verbales inapropiadas. Estos pensamientos incesantes pueden entenderse como una forma de agitación mental, pues conlleva sentimientos de tensión, angustia, terror u horror, desesperación o miedo intenso.

- Alteración del comportamiento (**Núcleo conductual**). La progresión a una actitud de irritabilidad, falta de cooperación, hostilidad, agresividad o a una franca actitud de ataque.

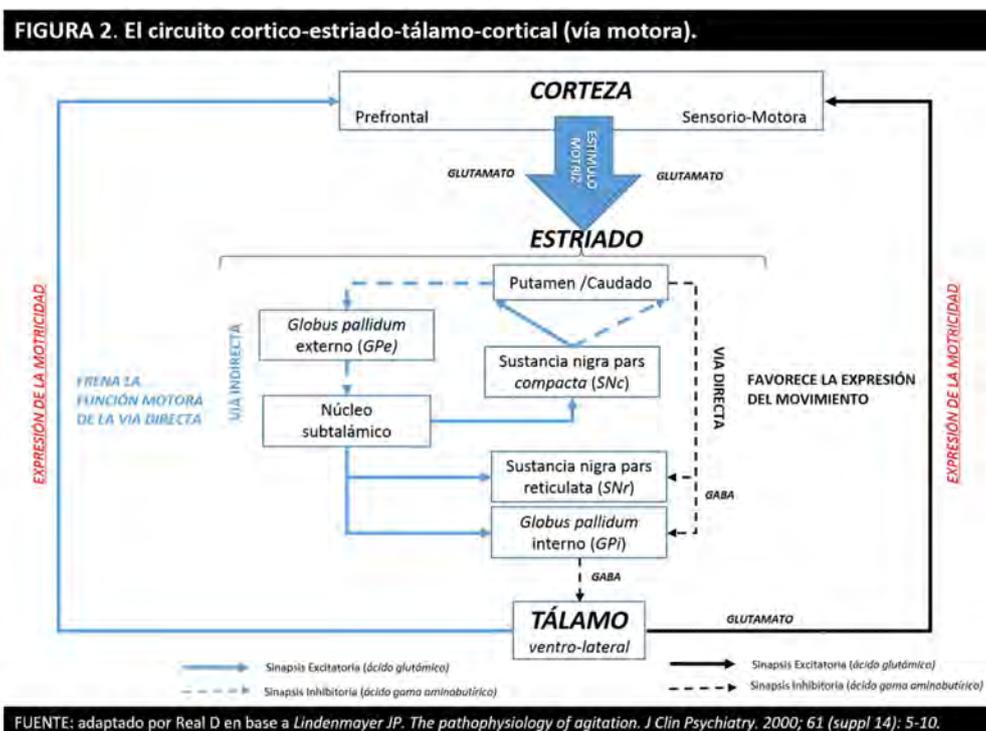


Al abordar la agitación psicomotriz en el paciente con esquizofrenia no se debe olvidar que la violencia y la agresión no son parte de sus núcleos básicos. La frecuencia con que la agitación se asocia a éstas no ha sido establecida de forma consistente, para la agresión heterodirigida se ha descrito que aproximadamente el 10% al 14% de los pacientes agitados con esquizofrenia presentan comportamiento agresivo al momento de su valoración en un servicio de hospitalario, mientras que hasta un 10%, de esos pacientes, tienen franco comportamiento violento<sup>3,13</sup>.

En tanto que para la agresión autodirigida, el 30 % de los pacientes con un primer episodio psicótico muestran un riesgo de autolesión o de otro tipo de comportamiento agresivo.<sup>5</sup> Por ello, a pesar de que la agitación psicomotriz puede incluir ambas y aunque comparten los circuitos neuronales, no debe confundirse al paciente agitado con el paciente violento ni con el paciente agresivo.<sup>6,13</sup>

## 2. FISIOPATOLOGÍA.

A nivel cerebral hay varios circuitos neuronales paralelos que intervienen en la integración de la actividad motora, sensorial, emocional y cognitiva; uno de ellos, el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, ha sido ampliamente estudiado en relación a su participación en la fisiopatología de la agitación psicomotriz. (figura 2).<sup>1-5</sup>



### 2.1. Circuito cortico-estriado-talámico-cortical 'normal'.

Las proyecciones aferentes corticales hacia el circuito son excitatorias y parten predominantemente desde las cortezas prefrontal y sensorio-motora, hacia el cuerpo estriado (vía principal de entrada a los ganglios de la base), permitiendo la "expresión" del movimiento generado en la corteza. El cuerpo estriado tiene dos vías diferentes para enviar la información hacia el tálamo, sitio que filtra los estímulos que retornarán a la corteza para ser ejecutados.

- **La vía directa:** las proyecciones inhibitorias que parten desde las neuronas de los núcleos caudado y putamen, llegan hasta las neuronas tónicamente inhibitorias del segmento interno del globo pálido (GPi) y la porción reticular de la sustancia negra (SNr), las cuales proyectan sinapsis inhibitorias a los núcleos ventral anterior y lateral del tálamo, sirviendo para disminuir el tono inhibitorio talámico sobre las neuronas motoras superiores (libera el movimiento).
- **La vía indirecta:** las proyecciones inhibitorias de las neuronas de los núcleos caudado y putamen, se proyectan hacia las neuronas tónicamente inhibitorias del segmento externo del globo pálido (GPe), las cuales se proyectan hacia el núcleo subtalámico (STN). Por su parte el núcleo subtalámico (STN) proyecta conexiones hacia el segmento interno del globo pálido (GPi) y la porción reticular de la sustancia negra (SNr), donde su impulso transitoriamente

excitador subtalámico sirve para modular los efectos desinhibidores de la vía directa (sirve como freno sobre la función normal de la vía directa) en los núcleos ventral anterior y lateral del tálamo.

## **2.2. Circuito cortico-estriado-talámico-cortical en la agitación psicomotriz del paciente psicótico.**

Ante la pérdida de la función reguladora del cuerpo GPi/SNr sobre el tálamo, éste pierde su capacidad de filtrar los estímulos hacia las cortezas motoras (primaria y secundaria) alterando el control motriz con la consecuente hiperactividad motora, observable en la agitación psicomotriz. Aunque se ha propuesto un mecanismo general de la agitación, también se han descrito los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en diversos cuadros clínicos psiquiátricos, en los cuales la transmisión dopaminérgica y gabaérgica, son las constantes predominantes, aunque también la transmisión serotoninérgica y glutamatérgica están involucrados.<sup>3,4</sup>

## **2.3. Efecto del ácido gama-aminobutírico y la dopamina en el circuito cortico-estriado-talámico-cortical.**

Los neurotransmisores involucrados en el funcionamiento interno del circuito cortico-estriado-talámico-cortical, son principalmente el ácido gama-aminobutírico (*esto puede explicar por qué las benzodiazepinas se han aprobado para el control farmacológico*) y el glutamato, que de manera normal logran un equilibrio

inhibición/excitación. Mientras que, a nivel externo, el circuito recibe comunicación de otros niveles cerebrales, como son la porción compacta de la sustancia negra (SNc), el área tegmental ventral (TVA) y los núcleos del rafe medio.

La dopamina, serotonina y noradrenalina, liberadas desde estos niveles subcorticales hacia el circuito, favorecen la sobreestimulación de la vía directa del circuito, con la consecuente hiperactividad motora (*esto puede explicar por qué los antipsicóticos se han aprobado para el control farmacológico*).<sup>3,4</sup>

### **3. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA PSIQUIÁTRICA.**

Entre el 20% y el 50% (incluso hasta un 60%) de los pacientes psiquiátricos, independientemente del diagnóstico subyacente, que acuden a un servicio de urgencias, tiene riesgo de agitación, en tanto que del 4.3% al 10% (incluso hasta 25%) llegan a presentar un cuadro de agitación psicomotriz. De forma general, se acepta que la incidencia de la agitación psicomotriz ocurre en el 10% de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias.<sup>1-3,6,11,13</sup>

De acuerdo a la causa psiquiátrica primaria subyacente a la agitación psicomotriz, se ha establecido que los trastornos psicóticos como la esquizofrenia y trastorno bipolar, son las causas más comunes de agitación psicomotriz.

En 2005, en Estados Unidos, los investigadores Marco y Vaughan estimaron, que de 3.4 millones de consultas que se otorgaron en los servicios de urgencias psiquiátricas de ese país, el 21% de los casos de agitación psicomotriz ocurrieron en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, el 13% en pacientes con trastorno bipolar y el 5% en pacientes con demencia, en los servicios de urgencias psiquiátricas.<sup>19</sup>

Por otro lado, se estima que aproximadamente entre el 20% y 28% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tendrá episodios de agitación a lo largo de su vida.<sup>1,2,3,6</sup>

En cuanto a otros diagnósticos psiquiátricos, la incidencia de la agitación psicomotriz, según lo reportado en la literatura disponible, se pueden destacar algunos estudios, prospectivos y retrospectivos, realizados específicamente en unidades de urgencias psiquiátricas:<sup>13</sup>

- Barlow y colaboradores, en un estudio prospectivo observacional de 18 meses en Australia, reportó en 2000, que, de 174 casos de agitación en tres servicios de urgencias, el 21.3% correspondieron a pacientes diagnosticados con esquizofrenia, 14.0% a otros trastornos psiquiátricos, 7.2% a trastorno bipolar, 18.5% a trastornos adaptativos, 18.5 a trastornos depresivos, 3.0% a trastornos de personalidad y el 5.0% a trastornos de ansiedad.

- Compton y colaboradores, en un estudio retrospectivo en una base de datos de 2 unidades de urgencias psiquiátricas en Estados Unidos de América, en un periodo de 12 meses, en 2008, reportó los diagnósticos subyacentes de 234 casos de agitación psicomotriz, resultado un 65% de casos para esquizofrenia o trastornos relacionados, 15.8% de casos para depresión unipolar, 12.4% de casos para trastornos bipolar, 4.3% de casos para trastornos por consumo de sustancias y 0.9% de casos para trastornos de ansiedad.
- Pascual y colaboradores, en un estudio prospectivo de 100 casos de agitación en un servicio de urgencias psiquiátricas en España, durante 2008, reportó que las causas subyacentes a la agitación fueron trastornos psicóticos 48%, trastornos de personalidad 24% trastorno bipolar en fase maniaca 9%, trastornos ansiosos-depresivos 7%, trastornos por consumo de sustancias 4% y otros trastornos 8%.
- Jaffre y colaboradores, en un estudio retrospectivo en la base de datos de 17 unidades de psiquiatría en Estados Unidos de América, reportó que, de 415 caso de agitación psicomotriz en 6 meses en 2009, 41% fueron por esquizofrenia, 31.9% por trastornos esquizoafectivo, 10.4 por trastorno bipolar, 5.7% por trastornos depresivos y 10.6 por otros trastornos psiquiátricos.

#### **4. MANEJO DEL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA Y CON AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.**

La agitación es un síndrome complejo y es difícil establecer pautas rígidas de acción. En la literatura médica hay disponibles múltiples guías clínicas basadas en evidencias que proveen pautas de actuación de acuerdo a la patología subyacente. En cuanto a las que se refieren al manejo del paciente con esquizofrenia y agitación psicomotriz destacan:<sup>1,6,7-10</sup> *Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. The World Journal of Biological Psychiatry (2016)*, *The American Association for Emergency Psychiatry (AAEP) with the Project BETA (Best practises in Evaluation and Treatment of Agitation) (2012)*, *A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies (2006)*, *The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies (2005)* y *The World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP) - acute treatment of Schizophrenia (2005)*, en general se recomienda una secuencia necesaria de actuación ante un paciente agitado (**algoritmo 1**).<sup>5-21</sup>

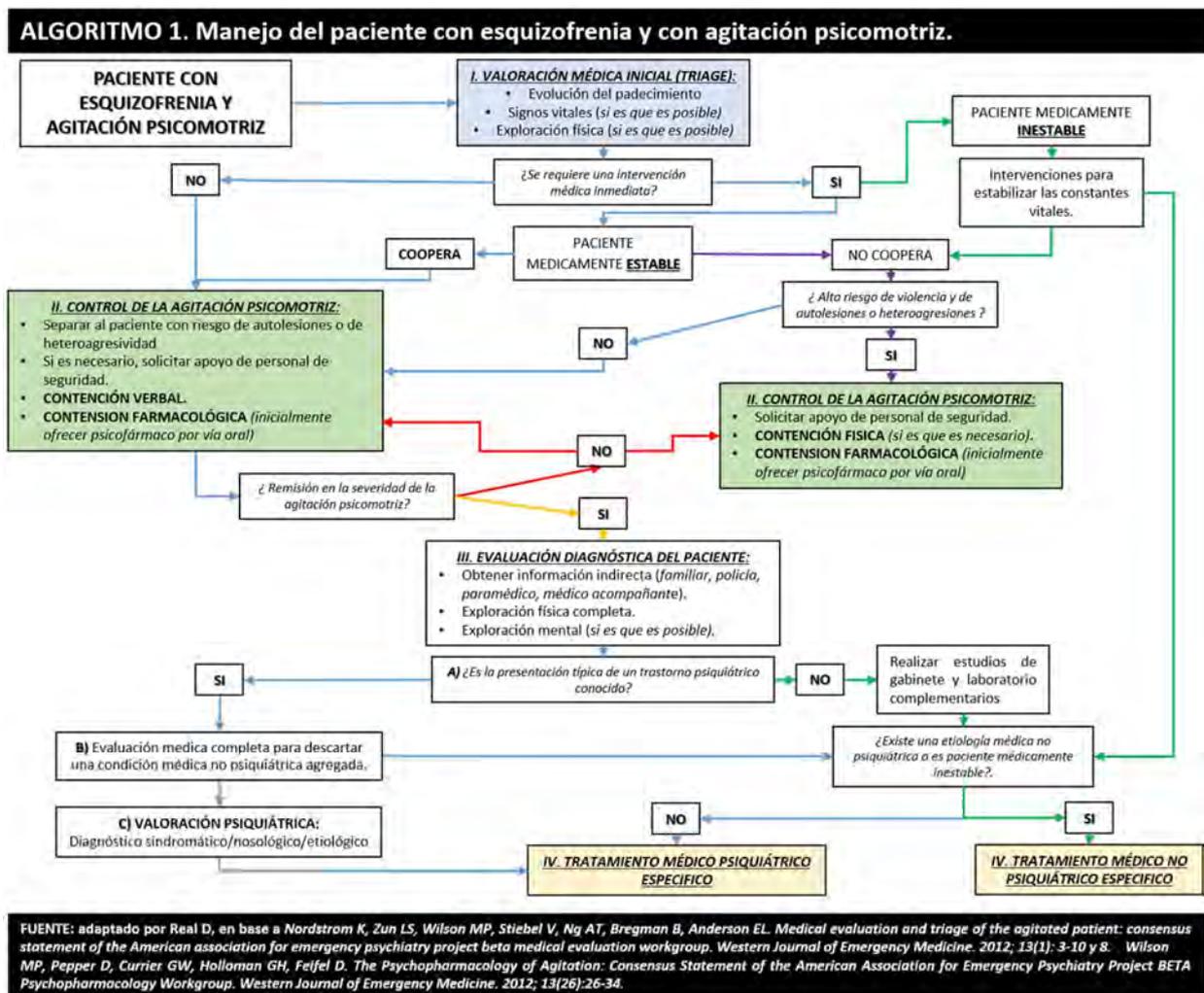
##### **I. VALORACIÓN MÉDICA INICIAL DEL PACIENTE CON AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.**

Se realiza en base a una historia breve del padecimiento y una exploración rápida; de ser posible con toma de signos vitales.

**II. CONTROL DE LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.** Se intenta lograr la tranquilización inicialmente con la contención verbal, de no ser posible o fallar, puede ser necesaria la administración de medicamentos o, incluso, la contención física.

III. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE. Una vez controlado el cuadro de agitación, es conveniente obtener más datos clínicos, hacer la exploración física y del estado mental para integrar un diagnóstico sindromático, y de ser posible, la confirmación diagnóstica, nosológica y etiológica, que subyacente al cuadro de agitación psicomotriz.

IV. TRATAMIENTO ESPECÍFICO. Realizando el diagnóstico diferencial se aborda el tratamiento para la causa subyacente de la agitación psicomotriz, sea psiquiátrica o no psiquiátrica.



#### **4.1. La contención farmacológica o tranquilización rápida.**

El objetivo de este paso es intentar realizar un diagnóstico sindromático y etiológico, provisionales, y se busca alcanzar mediante la *tranquilización rápida*.<sup>8,22</sup> Ésta hace referencia a la aplicación de psicofármacos (principalmente antipsicóticos) en monoterapia, a dosis efectivas en intervalos regulares de 30 a 60 minutos, con lo cual se logra que en la mayoría de los pacientes disminuya significativamente la sintomatología entre la 1ª y 3ª dosis aplicada. <sup>11,18,27</sup>

Es necesario diferenciarla de 2 procesos que se suelen perseguir erróneamente con los psicofármacos: la neuroleptización rápida y la sedación.<sup>27</sup>

En cuanto a la primera, la *neuroleptización rápida*, implica usar altas dosis de antipsicóticos con el fin de acelerar la remisión de los síntomas; sin embargo, se ha observado, en evidencias clínicas, que el uso de dosis superiores a las estandarizadas, no mejora la respuesta terapéutica pero sí aumenta el riesgo de presentar efectos secundarios.<sup>18</sup>

En segundo lugar, la sedación, que históricamente se consideraba el objetivo de la contención farmacológica, utilizándose incluso cócteles de anestésicos; ya no lo es en la actualidad, pues sedar al paciente interfiere con el siguiente paso en el algoritmo de manejo

del paciente agitado: *la evaluación diagnóstica subyacente a la agitación psicomotriz.*<sup>18</sup>

El fin último de la tranquilización rápida, no es tratar la causa subyacente de la agitación, sino reestablecer las condiciones que permitan la correcta evaluación del paciente, que, en estado de agitación psicomotriz, no es posible. Sin embargo, la sedación puede llegar a ser requerida en algunos casos de agitación extrema.

#### **4.2. "Manejo ideal" de la contención farmacológica.**

Se ha propuesto que debe constar de 5 consideraciones generales:<sup>10,14</sup>

1. El uso de medicamentos como una forma de contención debe pasar a un segundo plano, siendo precedido por la contención verbal. En medida de lo posible, intentar un diagnóstico provisional de la causa más probable de la agitación y tratar específicamente dicha causa.
2. Aplicar medidas no farmacológicas, como la ya comentada contención verbal y la reducción de estímulos ambientales, en medida de lo posible, antes de administrar los medicamentos.
3. Los psicofármacos deben ser usados para tranquilizar al paciente, no para dormirlo vía la sedación.
4. El paciente debe ser implicado en el proceso de selección de la vía de administración (p. e. oral contra intramuscular).
5. Si el paciente es capaz de cooperar para aceptar la administración oral del medicamento, debe preferirse sobre la vía intramuscular.

#### **4.3. El "medicamento ideal" para la contención farmacológica.**

A la par de la descripción del tratamiento ideal de la agitación psicomotriz, también se han sugerido una serie de características que debe tener del medicamento ideal para el tratamiento agudo de la agitación psicomotriz:<sup>6</sup>

- 1) Ser de fácil preparación.
- 2) Ser de administración no traumática, sin causar dolor o necesidad de restricción física.
- 3) Tener un rápido inicio de acción, con poca variabilidad entre pacientes en términos de farmacocinética y farmacodinamia.
- 4) Poseer una duración suficiente del efecto.
- 5) La tranquilización no debe ocurrir por sedación, permitiendo la interacción psiquiatra - paciente para continuar la valoración de éste.
- 6) Tener un perfil muy bajo riesgo de reacciones secundarias y de interacciones medicamentosas.

#### **4.4. Elección del psicofármaco.**

No hay ningún tipo de medicamento considerado como "mejor" en todos los casos de agitación, pero 3 clases generales de medicamentos han sido estudiados, y usados, con mayor frecuencia para el tratamiento de la agitación, que incluyen antipsicóticos de primera generación (o típicos), de segunda generación (o atípicos) y benzodiazepinas.<sup>5-21</sup>

Tres vías de administración son posibles (aunque no para cada clase de medicamento): por vía oral (incluyendo tabletas de disolución rápida), intramuscular o intravenosa. Sin embargo, una revisión de la literatura encontró que en los casos de agitación severa era posible administrar fármacos vía oral en un 55% de los casos.<sup>10</sup> Incluso, en un estudio, Currier, encontró que en servicios de urgencias psiquiátricas los médicos prefirieron aplicar medicamento intramuscular en 64% de los casos, aunque solo el 10% de los pacientes tratados requerían la aplicación intramuscular involuntaria.<sup>20</sup>

Se han estructurado algoritmos para facilitar la toma de decisiones de acuerdo al padecimiento sindromático observado, pues ya se ha logrado, parcialmente, dilucidar las vías neurofisiológicas involucradas según el trastorno subyacente (**algoritmo 2**).<sup>10</sup>

Todo el conjunto de guías clínicas, en la elección del psicofármaco, recomienda el uso de antipsicóticos de segunda generación (p. e. olanzapina) como la primera línea de tratamiento. Sin embargo, entre las opciones viables, el uso de antipsicóticos típicos (p. e. haloperidol) es todavía recomendado (o al menos considerado),<sup>7</sup> pues la principal diferencia, entre ambos tipos de antipsicóticos, es el menor riesgo de trastornos del movimiento inducidos por el antipsicótico (parkinsonismo, distonía/disquinesia aguda y acatisia).<sup>9, 10</sup>



### **5.1. Farmacodinamia.**

El mecanismo exacto no se conoce, sin embargo, la propuesta más estudiada es que el efecto farmacológico se logra a través del bloqueo de la transmisión dopaminérgica en zonas específicas del cerebro, es un antagonista altamente potente y selectivo del receptor de dopamina 2 (D2) lo cual reduce los síntomas psicóticos causantes de la agitación psicomotriz. Además de ser estructuralmente similar al ácido gamma amino butírico (GABA) y logra interactuar con el receptor de GABA a dosis altas conduciendo a reducir la excitabilidad neuronal e indirectamente bloquear la transmisión dopaminérgica<sup>10,24</sup>; nuevamente recordando el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical.<sup>3,4</sup>

### **5.2. Farmacocinética.**

Posterior a su administración intramuscular, alcanza concentraciones pico séricas entre los 20 minutos,<sup>11</sup> con inicio de los efectos farmacológicos entre los 30 y 60 minutos,<sup>8</sup> con una semivida de 24 hrs.<sup>6</sup> El rango de dosis efectiva en agitación psicomotriz es de 10 - 20mg/24hrs.<sup>11,24,26</sup>

### **5.3. Efectos secundarios.**

Tiene efectos mínimos sobre signos vitales, incluso si el paciente está sobredosado. También hay interacciones mínimas con otros psicofármacos. Los síntomas adversos principalmente reportados con su uso intramuscular son: síntomas extrapiramidales 21,4%, somnolencia

18,0%, hipotensión 14,0%, trastornos de la marcha 7,1%, y cefalea 7,1%.<sup>6,11,23</sup>

#### **5.4. Disforia neuroléptica.**

Es un efecto secundario sutil y poco reconocido de los fármacos antipsicóticos. Sin embargo, se ha reportado en un rango del 10 al 60% de los pacientes que reciben antipsicóticos típicos. En una fase descriptiva abarca una variedad de cambios subjetivos en la excitabilidad, estado de ánimo, el pensamiento y la motivación, inducidos por los neurolépticos.<sup>34</sup> La interferencia con los procesos fisiológicos de la capacidad hedónica, por el bloqueo dopaminérgico de los neurolépticos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, es el mecanismo subyacente en la aparición de respuestas disfóricas. Los antipsicóticos de segunda generación con un perfil atípico de bloqueo de receptores dopaminérgicos son menos propensos a provocar estas respuestas.<sup>34,35</sup>

#### **5.5. Pautas de utilización.**

Se puede aplicar cada 15 minutos, a dosis de 5mg con una dosis máxima de 20mg/día.<sup>6,10,23,26</sup>

### **6. UTILIZACIÓN DE OLANZAPINA.**

Actualmente los antipsicóticos atípicos, en las guías clínicas<sup>5-21</sup> son la primera línea de acción en el algoritmo del manejo del paciente agitado por su aparente mejor tolerancia y menor riesgo de efectos

extrapiramidales comparados con los antipsicóticos típicos. Sin embargo, se ha llegado a reportar la presencia de síndrome neuroléptico maligno secundario al uso de altas dosis de antipsicóticos atípicos (riesgo menor al 1%).<sup>10</sup>

### **6.1. Farmacodinamia.**

Se describe como un antagonista dopaminérgico D2 y serotoninérgico 5-HT2A, además de interactuar con receptores histaminérgicos H1, alfa 2 noradrenérgicos. Bloquea el receptor D2 asociado a los síntomas psicóticos, favorece la reducción en la liberación de dopamina a través de los receptores serotoninérgicos en las regiones mesolímbicas, y en regiones prefrontales mejora la transmisión dopaminérgica relacionada con la afectividad y la cognición; y por el bloqueo de los receptores histaminérgicos (H1) tiene un efecto sedante.<sup>25,26</sup>

### **6.2. Farmacocinética.**

Estructuralmente es una tienobenzodiacepina, que tras la aplicación intramuscular alcanza concentraciones pico séricas entre los 15 a 45 minutos,<sup>11</sup> iniciando sus efectos a los 15 minutos, con una semivida de eliminación de 30 horas y un tiempo de duración de los efectos farmacológicos de aproximadamente 90 minutos. El rango de dosis efectiva está entre 10 y 20mg/24hrs.<sup>25,26</sup>

### **6.3. Efectos secundarios.**

Somnolencia 21,0%, hipotensión 17,0%, mareos 12,5%, trastornos de la marcha 8,3% y cefalea 8,3%.<sup>6, 25</sup>

### **6.4. Pautas de utilización.**

Se puede aplicar cada 20 minutos a dosis de 10mg, con una dosis máxima de 30mg/día.<sup>6,10,25,26</sup>

## **7. LIMITACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS INTERNACIONALES.**

Las directrices asentadas en las guías clínicas, en su mayoría basadas de datos de ensayos clínicos, generalmente financiados por la industria farmacéutica, son esenciales para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento, lo cual puede introducir sesgos en la información.<sup>6,9,17,22-24</sup>

## **8. COMPARACIÓN DE HALOPERIDOL *versus* OLANZAPINA: LITERATURA INTERNACIONAL.**

En estudios clínicos controlados los antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos, hasta ahora han demostrado eficacia similar, incluso con las benzodiacepinas como el Lorazepam, sin embargo, proponen que los antipsicóticos sean la primera línea de tratamiento<sup>6, 13</sup>; por citar los más representativos:

- Wright *et al* (2001) realizó un estudio comparativo, aleatorizado, prospectivo a 24 hrs, comparando 10 mg de olanzapina intramuscular

contra 5 mg de haloperidol intramuscular contra placebo, en 311 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo. La olanzapina se asoció con disminuciones significativas en las puntuaciones PANSS-EC de 15 a 45 minutos en comparación con el haloperidol ( $P < 0,01$ ) y desde 15 minutos a 2 horas, en comparación con el placebo (ambos,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, a partir de 2h después de la primera inyección, olanzapina y haloperidol mostraron una eficacia similar en la reducción total en la puntuación de PANSS-EC.<sup>13</sup>

- Breier et al. (2002) comparó dosis de olanzapina de 2,5 a 10 mg contra 7.5 mg de haloperidol contra placebo, en 270 pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo. Todas las dosis de olanzapina se asociaron con una disminución significativa en las puntuaciones de la PANSS-EC a las 2 horas, en comparación con el placebo (todos,  $P \leq 0,01$ ). La dosis de olanzapina  $\geq 5$  mg se asociaron con una disminución significativa en comparación con el placebo a los 30 minutos ( $P \leq 0,05$ ). El Haloperidol se asoció con una disminución significativa en comparación con placebo de 60 minutos a 2 horas (todo,  $P < 0,001$ ).<sup>13, 32</sup>

Sin embargo, cuando se trata obtener datos de la práctica real, ya que los diseños rigurosos de investigación son generalmente alejados de la realidad clínica diaria, los resultados de la **efectividad** de los diferentes antipsicóticos varían de un estudio a otro, permitiendo

establecer que el haloperidol puede seguir siendo el *gold standar* para el tratamiento de la agitación; por citar algunos:<sup>14,17,26,</sup>

- Pascual, et al (2006) realizó un estudio naturalístico para describir la epidemiología y el manejo clínico de la agitación en la «vida real», en 100 pacientes en un servicio de urgencias psiquiátricas. La gravedad clínica promedio fue moderada-grave (PANSS-EC = 24.3), en su mayoría pacientes con trastornos psicóticos (48%). La olanzapina intramuscular se utilizó en el 45.8 % y el haloperidol en 25% de los casos. con dosis media de 9.1 mg de haloperidol y 10.5mg de olanzapina. Encontrando que se requirieron más dosis adicionales de olanzapina para el control sintomático que de haloperidol. Una de las conclusiones fue que pacientes que recibieron tratamiento con haloperidol tuvieron una mayor gravedad clínica en las escalas PANSS-EC y ACES, mayor frecuencia de diagnóstico de psicosis y una mayor necesidad de restricción física.<sup>28</sup>
- Escobar, et al. (2008) En los resultados de un estudio prospectivo observacional realizado en 16 servicios de urgencias que incluyó 278 pacientes subsecuentes con agitación psicomotriz secundaria a psicosis aguda y agitación, comparó la efectividad y la seguridad de Olanzapina intramuscular con Haloperidol intramuscular, por medio de las escalas de PANSS, la ICG-G y la Escala de evaluación de agitación- sedación (ACES). Aunque su conclusión fue que la utilización de Olanzapina en monoterapia disminuyó la agitación

con bajas tasas de efectos adversos, de sus resultados destaca que los pacientes tratados con Olanzapina con más frecuencia requirieron una segunda aplicación del psicofármaco comparado con los tratados a base de haloperidol, en cuyo caso la primera intervención resultó eficaz y sólo unos pocos pacientes precisaron una segunda o más re-intervenciones.<sup>30</sup>

- McDonald, *et al* (2012) en un estudio retrospectivo con 146 pacientes, comparó la efectividad de olanzapina intramuscular contra haloperidol contra lorazepam, en monoterapia y combinados, en cuanto a la necesidad de requerir dosis adicionales del antipsicótico para el control sintomático de la agitación medido por medio de la escala CGI. Concluyendo que no se encontró que la adición de una benzodiacepina a la olanzapina fuera significativamente mejor que la olanzapina en monoterapia, en contraste con el beneficio claro encontrado al añadir una benzodiacepina al haloperidol. Siendo la olanzapina a 10mg más efectiva, con respecto de necesitar menos dosis extras que el haloperidol, ambos en monoterapia 29% vs 43%. Pero sin diferencia significativa en cuanto al control sintomático.<sup>33</sup>
- Bosnac, *et al.* (2013) En una revisión sobre el eficacia comparativa de los antipsicóticos de acción inmediata en el tratamiento de la agitación aguda, en la práctica clínica actual, encontró que la eficacia comparativa de los antipsicóticos atípicos de acción rápida por vía intramuscular (Olanzapina, Ziprazidona y Aripiprazol) es similar a la del haloperidol,

también aplicado por vía intramuscular, siendo la principal diferencia que los antipsicóticos atípicos tenían menos efectos secundarios de tipo extrapiramidales pero tenía una tolerabilidad cardiaca similar al haloperidol.<sup>23</sup>

- Chan, *et al.* (2014) En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, comparó la eficacia y seguridad de la olanzapina intramuscular (10mg) y el haloperidol intramuscular (7.5mg) en pacientes con esquizofrenia y agitación. Evaluó los cambios de la agitación desde el inicio hasta 2 horas después de la primera aplicación de cualquiera de los dos antipsicóticos con la escala de PANSS-EC. Demostrando que la Olanzapina intramuscular y el Haloperidol intramuscular, son igualmente eficaces en el tratamiento de la agitación psicomotriz en paciente con esquizofrenia.<sup>32</sup>
- Huang, *et al* (2015). En este estudio aleatorizado con 67 pacientes con diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con agitación severa, comparó la seguridad y efectividad de Olanzapina intramuscular y Haloperidol más Lorazepam, ambos intramusculares. Evaluó la agitación durante las primeras 2 horas y a las 24 hrs con la escala PANSS-EC y la Escala ACES. Concluyó que el Haloperidol a dosis de 5 mg más Lorazepam 2 mg por vía intramuscular no es inferior a la Olanzapina intramuscular (10 mg) en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con sintomatología agudizada con agitación moderada a severa. <sup>32</sup>

## **9. COMPARACIÓN DE LOS MANEJOS PSICOFARMACOLÓGICOS EN PACIENTES AGITADOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO.**

Orcajo Castelán<sup>37</sup>, en 2010, en un periodo de 6 meses, observó y reportó el manejo farmacológico en pacientes con agitación en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino, incluyendo 153 paciente, encontrando que el diagnóstico de esquizofrenia fue el grupo más representativo con 37.9%. Se comparó principalmente el uso de Haloperidol en combinación con Levomepromazina (10 pacientes) y Lorazepam (41 pacientes), contra Zuclopentixol (14 pacientes), Lorazepam (14 pacientes), Haloperidol (22 pacientes) y Olanzapina (2 pacientes). Los resultados mostraron que el haloperidol en monoterapia es efectivo y la combinación de Haloperidol/ Lorazepam es aún mejor opción para controlar los síntomas de agitación, medidos a través de la escala de ABS de Carrigan.<sup>32</sup> Sin embargo en este estudio el uso de antipsicóticos *atípicos* fue mínima, con solo dos casos, sin poder establecer una diferencia de efectividad, la cual sí se logró entre antipsicóticos *típicos*.

## **10. HERRAMIENTAS PARA MEDIR EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN EL CONTROL DE LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.**

A pesar de que la evaluación clínica de la agitación psicomotriz entraña la necesidad de aplicar un instrumento con la validez y confiabilidad, necesarias, para poder medir la severidad de ésta, la

toma inmediata de decisiones terapéuticas es una prioridad, antes que considerar la aplicación de una prueba clinimétrica.<sup>1,2,5,6</sup>

Se han realizado múltiples estudios para validar escalas clinimétricas, que permiten evaluarla en términos de un marco bidimensional: duración y gravedad; o sea, cómo los síntomas varían en el tiempo tras la aplicación de un psicofármaco. En una revisión sistemática se constató la existencia de 13 escalas diseñadas y más ampliamente utilizadas en la evaluación de la agitación (incluyendo la agresión) en diferentes entornos de terapéuticos.<sup>2,6,13</sup>

La escala, que en realidad es una subescala, con mejor aceptación y utilización, con sustento en su adecuada confiabilidad, es la subescala de agitación de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia (PANSS-EC).<sup>1,2,3,6-21,27-33,38-40</sup>

#### **11. Subescala PANSS-EC.**

Es la subescala fundamentalmente utilizada en los ensayos clínicos para valorar los efectos de la restricción farmacológica en el paciente agitado, es un subconjunto de ítems derivados de la Escala del síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS) denominado Componente de Agitación (*Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component [PANSS-EC]*).<sup>38-40</sup>

### 11.1. Estructura de la subescala PANSS-EC.

Consta de 5 ítems, los cuales poseen un código de identificación con un número ascendente y una letra que representa el componente general de procedencia (P = positivo; G = psicopatología general y N= negativos): <sup>38-40</sup>

- Excitación (ítem P4). Hiperactividad reflejada en una actividad motora acelerada, respuesta exagerada a estímulos, hipervigilancia o labilidad afectiva excesiva.
- Hostilidad (ítem P7). Expresiones verbales y no verbales de ira y resentimiento, incluyendo el sarcasmo, comportamiento pasivo-agresivo, abuso verbal y agresividad.
- Tensión motora (ítem PG4). Claras manifestaciones físicas de temor, ansiedad y agitación, tales como tensión muscular, temblor, sudoración profusa e inquietud.
- Falta de cooperación (ítem G8). Rechazo activo a acceder a deseos de los demás, incluyendo al entrevistador, personal del hospital o familia. Este rechazo puede estar asociado con recelo, actitud defensiva, testarudez, negativismo, rechazo de la autoridad, hostilidad o beligerancia.

- Control deficiente de impulsos (ítem PG14). Trastorno de la regulación y control de los impulsos internos, lo que resulta en una descarga súbita, no modulada, arbitraria o mal dirigida de la tensión y emociones sin preocupación por sus consecuencias.

### 11.2. Puntuaciones de gravedad de la subescala PANSS-EC

Los ítems se miden desde 1 (no presente) al 7 (muy grave). La puntuación total va de 5 a 35 puntos. Dependiendo de la puntuación se interpreta: <sup>2,6,13,38-40</sup>

- Presencia de agitación → A partir de 14 puntos.
- Agitación leve →  $\geq 14$  y  $\leq 19$  puntos
- Agitación moderada →  $\geq 20$  y  $\leq 29$  puntos
- Agitación severa →  $\geq 30$  puntos

### 11.3. Criterio de mejoría en la subescala de PANSS-EC.

Una reducción  $\geq 7$  puntos o  $\geq 40\%$  respecto a la puntuación basal en la escala PANSS-EC corresponde a un paciente con *mejoría clínica*, **en la evolución sintomática medida a los 30, 60 y 90 minutos.**<sup>40,41</sup>

### 11.4. Criterio de remisión en la subescala de PANSS-EC.

Una reducción  $\geq 7$  puntos o  $\geq 40\%$  respecto a la puntuación basal **a las 2 horas posteriores** a la aplicación del medicamento, en los protocolos de investigación sobre efectividad de los psicofármacos en

el manejo de la agitación psicomotriz, se considera la remisión de la agitación. <sup>40,41</sup>

#### **11.5. Validez y confiabilidad de la subescala PANSS-EC.**

El grado en que la subescala de EC-PANSS, produce resultados consistentes y coherentes, es decir en que su aplicación repetida al mismo sujeto produce resultados iguales, se traduce en una confiabilidad con el alfa de Cronbach de 0,86. (*Excelente confiabilidad*). <sup>40,41</sup>

### **MATERIAL Y METODO**

#### **JUSTIFICACIÓN.**

La agitación psicomotriz en el paciente diagnosticado con esquizofrenia, se presenta como un síndrome clínico frecuente en las salas de urgencias a nivel mundial, así como también en el servicio de urgencias del Hospital Fray Bernardino Álvarez. En dicho servicio, para el control sintomático de estos casos, se utilizan rutinariamente antipsicóticos por vía intramuscular como el haloperidol y la olanzapina.

Al comparar la efectividad de haloperidol *versus* olanzapina, y contrastarla con la efectividad reportada en la literatura médica disponible, se podrán establecer recomendaciones en cuanto a la elección un antipsicótico para el control sintomático de la agitación

psicomotriz, adaptadas a los pacientes con esquizofrenia y agitación, que llegan al servicio de urgencias y también a los recursos farmacológicos disponibles en el hospital, contribuyendo a maximizar tiempo y recursos en dicho servicio.

Por otra parte, carecemos de estudios sobre la severidad de la agitación psicomotriz de los pacientes con esquizofrenia que solicitan atención, y de la efectividad de los antipsicóticos, administrados vía intramuscular, más utilizados en el escenario clínico habitual de nuestro servicio de urgencias para controlar dicha severidad.

#### **Viabilidad.**

Esta investigación es viable por la observación relativamente frecuente del fenómeno a tratar, además de enfocarse en comparar la efectividad de dos antipsicóticos, autorizados para tal fin y que se usan rutinariamente en el servicio de urgencias. No requiere mayores intervenciones que representen exponer a un riesgo mayor al paciente o erogar más recursos por parte del hospital.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La presentación de la agitación psicomotriz en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en 2015 fue del 6.82% del total de consultas en el servicio de urgencias, siendo el diagnóstico más frecuente la esquizofrenia (28%), lo cual

supera a la incidencia reportada en la literatura mundial del 10%, por eso es importante saber cómo controlar la agitación psicomotriz.

Existen pautas de intervención farmacológica en el paciente con esquizofrenia y con agitación psicomotriz, pero no existe un consenso general sobre la predilección de utilizar haloperidol u olanzapina, pues la evidencia, en ensayos controlados demuestra que ambos tienen la misma eficacia. Sin embargo, cuando se trata de medir la efectividad, sin los diseños estrictos de un ensayo clínico, en la realidad de la práctica clínica diaria, los resultados varían, además de que son pocos los referentes disponibles, tanto a nivel internacional como de nuestra institución.

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la efectividad del Haloperidol versus Olanzapina, administrados vía intramuscular, en el control de los síntomas de agitación psicomotriz en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia?

#### **OBJETIVO GENERAL.**

Comparar la efectividad del haloperidol versus la olanzapina, administrados por vía intramuscular, en el control de los síntomas de la agitación psicomotriz en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que son atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Determinar la efectividad del uso intramuscular de la olanzapina en el control sintomático de la agitación psicomotriz en pacientes con esquizofrenia.
- Determinar la efectividad del uso intramuscular de haloperidol en el control sintomático de la agitación psicomotriz en pacientes con esquizofrenia.
- Describir los resultados de la evolución sintomática del cuadro de agitación psicomotriz medida por la PANSS-EC, tanto con la aplicación intramuscular de olanzapina como con el uso intramuscular de haloperidol, en función de tiempos: basal, a los 30 minutos, a los 60 minutos, a los 90 minutos y a las 2 horas.
- Comparar la efectividad del haloperidol versus la olanzapina, administrados por vía intramuscular, en el control de los síntomas de la agitación psicomotriz

### **HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis de investigación (Hi)**

Existe diferencia significativa en la efectividad de Haloperidol versus Olanzapina, administrados vía intramuscular, para controlar los síntomas de agitación psicomotriz en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en el servicio de urgencias.

### Hipótesis nula (H0)

No existe diferencia significativa en la efectividad de Haloperidol versus Olanzapina, administrados vía intramuscular, para controlar los síntomas de agitación psicomotriz en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en el servicio de urgencias.

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medida/categorización
AGITACIÓN PSICOMOTRIZ	Síndrome clínico agudo y fluctuante, caracterizado por excitación mental, aumento inadecuado de la actividad motora, en grado variable, que alteran gravemente la conducta del sujeto; puede y no haber advertencia de dichas manifestaciones por parte del mismo	Nivel de gravedad de acuerdo a la puntuación basal en la subescala PANSS-EC	Independiente Cuantitativa	De razón	Agitación leve= puntuación $\geq 14$ pero $\leq 19$ puntos. Agitación moderada= puntuación $\geq 20$ pero $\leq 29$ puntos. Agitación severa = puntuación $\geq 30$ puntos.
DOSIS UTILIZADA DE HALOPERIDOL	Cantidad de haloperidol aplicada vía intramuscular al paciente con agitación	Cantidad en miligramos de haloperidol	Independiente Cuantitativa	De razón	Miligramos
DOSIS UTILIZADA DE OLANZAPINA	Cantidad de olanzapina aplicada vía intramuscular al paciente con agitación	Cantidad en miligramos de olanzapina	Independiente Cuantitativa	De razón	Miligramos
EFFECTIVIDAD DEL ANTIPICÓTICO	Disminución en la gravedad de la sintomatología de la agitación psicomotriz después de la aplicación intramuscular del haloperidol u olanzapina.	Porcentaje de reducción en la puntuación basal de la subescala PANSS-EC, medida a los 30, 60 y 90 y 120 minutos después de aplicada la dosis del antipsicótico.	Dependiente Cuantitativa	De razón	Porcentaje de reducción (%) en la puntuación basal
REMISIÓN CLÍNICA	Control de la sintomatología de la agitación psicomotriz 120 minutos después de la aplicación intramuscular del haloperidol u olanzapina.	Reducción $\geq 40\%$ en sobre la puntuación basal, en la medida a los 120 minutos después de aplicada la dosis inicial del antipsicótico	Dependiente Cualitativa	Nominal	Reducción $\geq 40\%$ de la puntuación sobre la medida basal a los 120 minutos = Con remisión clínica. Reducción $\leq 40\%$ de la puntuación sobre la medida basal a los 120 minutos = Sin remisión clínica.

### TIPO DE ESTUDIO.

El diseño de estudio naturalístico, observacional, de corte longitudinal y analítico inductivo.

### UNIVERSO DE ESTUDIO.

Pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia, atendidos en el servicio de urgencias.

### **MUESTRA.**

Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y que cursen con un síndrome de agitación psicomotriz en su demanda de atención en el servicio de urgencias.

### **Tamaño de muestra:**

Se recolectó una muestra a conveniencia, bajo el criterio teórico; es decir, se aplicó un muestreo teórico. Se obtuvo la muestra de estudio compuesta de **52** individuos, en un periodo de seis meses.

### **UNIDAD DE ANÁLISIS.**

Paciente que sea atendido en el servicio de urgencias con diagnóstico de esquizofrenia (de acuerdo los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10<sup>a</sup> edición - CIE 10) y que también presente cuadro de agitación psicomotriz (corroborado por una puntuación  $\geq 14$  puntos en la subescala de PANSS-EC).

### **PERIODO DE ESTUDIO.**

Del 1° de mayo de 2015 al 30 de octubre de 2015

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **Criterios de inclusión:**

- 1) Hombres y mujeres.
- 2) Edad mayor de 18 años y menores 60 años.

- 3) Que ya estén previamente diagnosticados con esquizofrenia y que presenten agitación psicomotriz.
- 4) Que requieran contención farmacológica con haloperidol u olanzapina por vía intramuscular.
- 5) Firma del consentimiento informado, por parte del paciente o del familiar responsable, autorizando su participación en el estudio

**Criterios de exclusión:**

- 1) Pacientes con diagnóstico de agitación psicomotriz que no tengan diagnóstico de esquizofrenia.
- 2) Pacientes que no completen las re-aplicaciones de la subescala PANSS-EC.

**Criterio de eliminación:**

- 3) Pacientes que lleguen al servicio con agitación psicomotriz ya tratados farmacológicamente, por cualquier vía, para dicha agitación.

**INSTRUMENTO**

Se aplicó la subescala EC-PANSS o *Excited Component of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia* (Componente de Agitación de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia). Se desarrolló la construcción y confiabilidad en el marco teórico.

### **PROCEDIMIENTO.**

1. Se presentó éste protocolo de investigación, para su revisión y aprobación, a los comités de investigación y bioética del hospital.
2. Una vez aprobado, se procedió a solicitar el permiso al jefe médico de urgencias (**anexo 3**) para desarrollar el protocolo de junio a septiembre de 2015.
3. Se captaron a pacientes detectados en el servicio de urgencias que presentaron un cuadro de agitación psicomotriz, el cual por su severidad ameritó contención farmacológica por vía intramuscular según la valoración del médico tratante, previa firma del consentimiento informado del servicio de urgencias y de participación en este protocolo de investigación, por parte del paciente o del familiar responsable (**anexo 2**).

**Nota: este estudio fue naturalístico observacional, en ningún caso el investigador decidió el manejo farmacológico del paciente, solo se observó el fenómeno de la agitación psicomotriz de acuerdo al manejo que decidió el médico tratante; por lo tanto, por parte del estudio, no se sometió a ningún riesgo al paciente.**

4. Se recolectaron las características sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad, ocupación, estado civil, número de expediente y lugar de procedencia).
5. Se aplicó la subescala PANSS-EC (**anexo 1**) al momento del ingreso del paciente para verificar la severidad de la agitación psicomotriz, obteniéndose una puntuación basal. Replicándose nuevamente a los 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos y a las 2hrs.

6. Al mismo tiempo de la evaluación basal de la subescala PANSS-EC, se anotó el antipsicótico utilizado (haloperidol u olanzapina, por vía intramuscular) y la dosis administrada.
7. Se corroboró que el diagnóstico de esquizofrenia ya estuviera establecido previamente (con base al expediente del paciente), con base a los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de la Enfermedades, 10ª edición para determinar la final inclusión del paciente al estudio.
8. Se evaluó como mejoría clínica de la agitación psicomotriz de acuerdo a la reducción de  $\geq 7$  puntos o  $\geq 40\%$  comparada con puntuación basal en las mediciones a los 30, 60 y 90 minutos.
9. Se evaluó como remisión clínica de la agitación psicomotriz de acuerdo a la reducción de  $\geq 7$  puntos o 40% comparada con la puntuación basal en la medición a las 2hrs.
10. Los datos se registraron en un formato de recolección de datos, que a su vez se descargó en una base de datos de *Excel*® con los siguientes apartados:
  - a) **Características sociodemográficas:** edad, sexo, escolaridad, ocupación, estado civil, lugar de procedencia y expediente.
  - b) **Severidad del cuadro de agitación** según la puntuación basal de la subescala PANSS-EC.
  - c) **Dosis del antipsicóticos aplicado** haloperidol y olanzapina.
  - d) **Registros subsecuentes** de la puntuación de la subescala PANSS-EC a los 30, 60, 90 minutos y a las 2 horas.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

11. La base de datos de *Excel*® se transportó al software estadístico *SPSS*® versión 20 para su análisis. Aplicándose análisis paramétrico:

A) **Estadística descriptiva.** Se obtuvieron frecuencias y porcentajes para variables sociodemográficas.

B) **Estadística inferencial.** Se obtuvieron las medianas y se hizo el análisis de la varianza de las medianas (prueba *Kruskall Wallis*) en base a las puntuaciones de la subescala de PANSS-EC entre los dos grupos (haloperidol y olanzapina); de acuerdo al siguiente modelo:

- **Variable dependiente:**

- Puntajes de la agitación psicomotriz **moderada** en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento cuadro de agitación psicomotriz, o bien,
- Puntajes de la agitación psicomotriz **severa** en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento cuadro de agitación psicomotriz

- **Variabes independientes:**

- Severidad de la agitación psicomotriz.
- Dosis utilizada de haloperidol.
- Dosis utilizada de olanzapina.

El nivel de significancia se fijó en 0.05.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente protocolo de estudio se sustentó dentro del marco legal en:

#### Ley General de Salud

- Título 3° Prestación de los Servicios de Salud, capítulo VII: Salud Mental.
  - **Artículo 73, frac. IV:** Esta investigación se considera una acción que directa o indirectamente contribuye al fomento de la salud mental de la población
- Título 5° Investigación para la Salud, en sus artículos
  - **96 fracc. V:** Esta investigación contribuye al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden y/o emplean para la prestación de servicios de salud.
  - **100 fracc. I, III, IV y V:** Esta investigación se adaptó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica; existe una razonable seguridad de que no se expuso a riesgos ni daños innecesarios al sujeto de investigación y se contó con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizó la investigación y se realizó por un profesional de la salud en una institución médica que actúa bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

**REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**

- Título 1º: Disposiciones Generales, capítulo único.
  - o **Artículo 3 Frac. V:** Esta investigación contribuye al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden y/o emplean para la prestación de servicios de salud.
- Título 2º: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I:
  - o **Artículo 17 fracc. II:** Es una investigación de riesgo mínimo, ya que el observador no realizó ninguna intervención, y las que se hicieron por el médico tratante, fueron bajo un consentimiento informado y con medicamentos que están prescritos y utilizados en la práctica clínica.
  - o **Artículos 20, 21 y 22:** Esta investigación se desarrolló con la previa aceptación y firma del acuerdo por escrito (*consentimiento informado*), mediante el cual el sujeto de investigación o el familiar responsable, autorizó su participación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se sometió, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

***Por ser una investigación riesgo mínimo, se evocó al artículo 23:***

“...En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse

escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado..”

Además de que previo a la aplicación de un medicamento para la contención farmacológica del paciente agitado, se solicitó al familiar responsable que firmara un consentimiento informado, propio del servicio.

- Título 6º: De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud. Capítulo único.

- o **Artículos 113 a 120 en su totalidad:** el investigador es un profesional de la salud con formación y experiencia en el campo que se va investigar, es miembro de la institución de atención a la salud donde se realizó la investigación y contó con la autorización del jefe responsable del área. Este estudio se desarrolló en conformidad con un protocolo previo, que se elaboró acorde a la norma técnica vigente para tal efecto. Al término de esta investigación se podrá emitir un informe técnico que incluya los elementos que indique la norma técnica que al respecto emita la Secretaría. Observando que el investigador principal podrá publicar informes parciales y finales de los estudios y difundir sus hallazgos por otros medios.

***No existió conflicto de intereses en el desarrollo del protocolo***

*No se gratificó monetariamente ni se les cobró a los pacientes que participaron en el estudio*

*Los gastos de papelería fueron cubiertos por el investigador*

**El presente estudio se sustentó dentro del marco de los 4 principios de la bioética:**

Beneficencia: a través de este estudio se espera emitir recomendaciones con fin de evitar la sobredosificación o la infradosificación de antipsicóticos, y optimizar los recursos disponibles en el manejo del paciente agitado.

No maleficencia: para la realización de este estudio, la intención de no dañar prevaleció por sobre cualquier objetivo, por benéfico que pudiera ser.

Autonomía: la participación del sujeto de investigación fue completa e irrestrictamente voluntaria y pudo desistir de participar o continuar en el estudio en cualquier momento.

Justicia: todos los sujetos de investigación, tuvieron acceso a la oportunidad de participar en el estudio, siempre regidos por los criterios de selección.

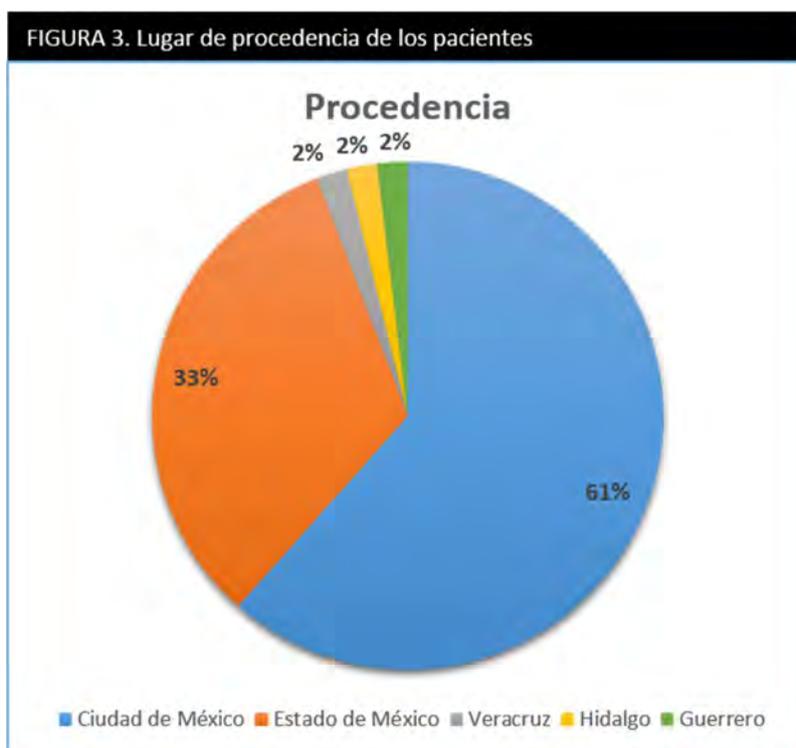
## **RESULTADOS.**

### **Características sociodemográficas.**

El presente estudio incluyó a **52** pacientes con diagnóstico previo de esquizofrenia y con agitación psicomotriz, **26** hombres y **26** mujeres, quienes fueron atendidos en el servicio de urgencias del Hospital

Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, en el periodo comprendido de mayo a octubre de 2015.

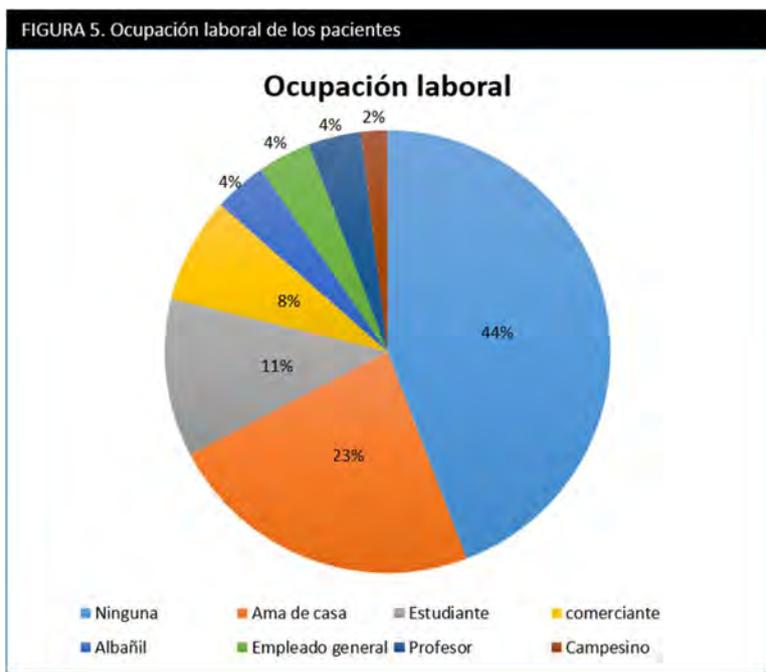
La edad promedio fue de 35.05 años (rango de 18 a 59 años); en cuanto al estado civil el 78.8% (n=41) estaban solteros y el 21.2% (n=11) casado. Los lugares de procedencia de los pacientes fueron en Ciudad de México 61% (n=32), Estado de México 33% (n=17), y los Estados de Veracruz, Hidalgo y Guerrero con 2% (n=1) cada uno. **(figura 3)**.



La escolaridad promedio fue de educación secundaria con el 54% (n=28), seguida del de preparatoria 13% (n=7), licenciatura 9% (n=5), primaria 10% (n=5), analfabetas 8% (n=4) y por último el técnico 6% (n=3) **(figura 4)**.



La mayoría de los pacientes no tuvieron ninguna ocupación laboral 44% (n=23), el 23% (n=12) se desempeñaban como amas de casa, 11% (n=6) eran estudiantes, 8% (n=4) comerciantes, la ocupación de albañil, empleado general y profesor, representó, cada uno el 4% (n=2), y el 2% un campesino. **(figura 5)**.



No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre alguna de las características sociodemográficas y la gravedad de la agitación psicomotriz o con la respuesta al tratamiento.

### Características clínicas.

De acuerdo a la gravedad de la agitación psicomotriz, **23** casos de tipo moderado y **29** casos de tipo severa, el grupo de agitación psicomotriz moderada tuvo un menor puntaje que el de agitación psicomotriz severa como era de esperarse ( $p \leq 0.001$ ).

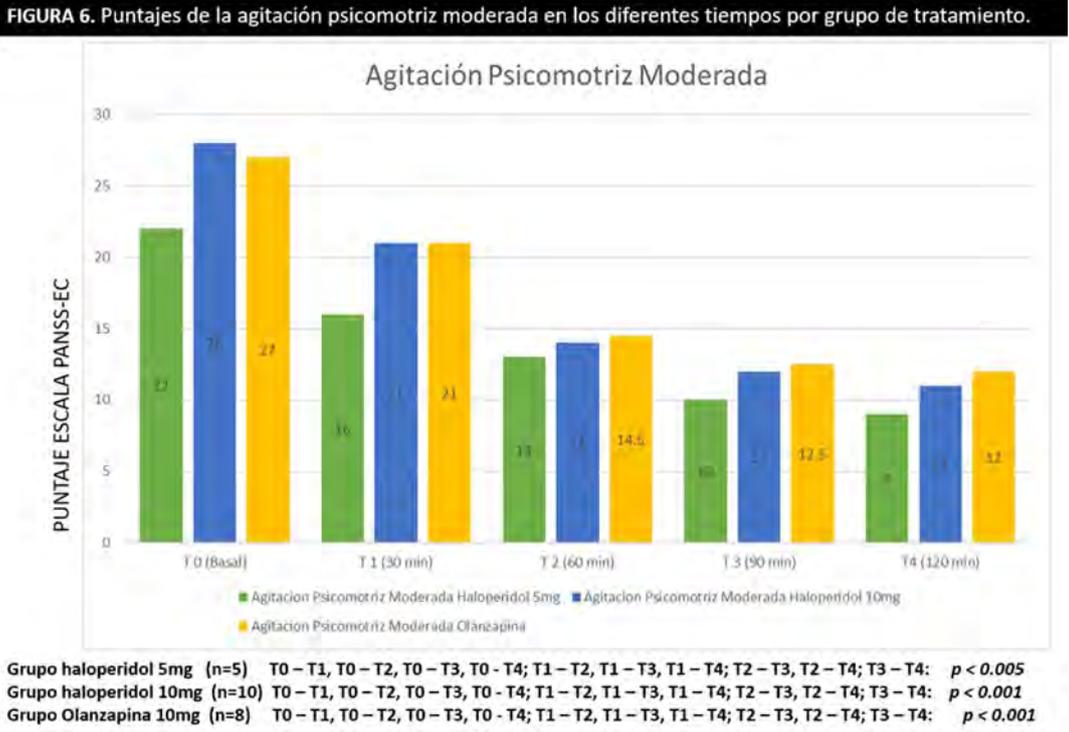
### Agitación Psicomotriz Moderada

Los puntajes de la agitación psicomotriz moderada, en los diferentes tiempos de estudio con los distintos tipos de tratamiento, se expresan en medianas con mínimos y máximos (**tabla 1**).

Tabla 1. Puntajes de la agitación psicomotriz moderada y severa en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento.						
TIEMPOS	AGITACIÓN PSICOMOTRIZ					
	MODERADA (n=23)			SEVERA (n=29)		
	Haloperidol 5mg (n=5)	Haloperidol 10mg (n=10)	Olanzapina 10mg (n=8)	Haloperidol 5mg (n=1)	Haloperidol 10mg (n=22)	Olanzapina 10mg (n=6)
T0 (Basal)	22 (21-14)	28 (25-29)	27 (25-28)	32 (32-32)	34 (30-36)	31 (30-34)
T1 (30 minutos)	16 (13-18)	21 (17-23)	21 (8-23)	26 (26-26)	27 (22-35)	24.5 (14-29)
T2 (60 minutos)	13 (8-13)	14 (13-16)	14.5 (5-16)	18 (18-18)	19 (16-29)	21 (19-24)
T3(90 minutos)	10 (8-11)	12 (12-14)	12.5 (8-14)	12 (12-12)	15 (12-21)	16.5 (15-19)
T4 (120 minutos)	9 (8-10)	11 (11-12)	12 (5-13)	11 (11-11)	13 (11-20)	13.5 (13-15)

Al compararse los grupos de tratamiento: haloperidol 5mg (**n=5**), haloperidol 10mg (**n=10**) y Olanzapina 10mg (**n=8**), se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, misma situación

que fue observada al comparar los tiempos de estudio de cada uno de los grupos de tratamiento de agitación psicomotriz moderada. En todos los casos las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas. (**Figura 6**)



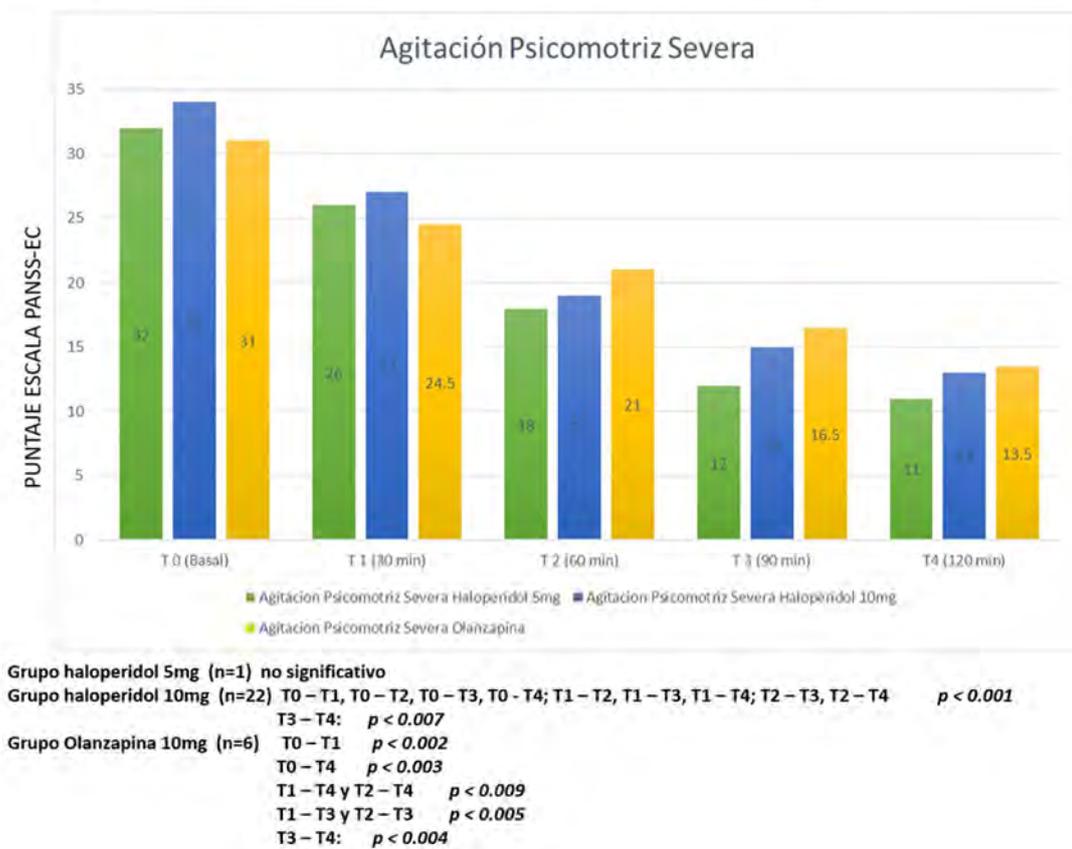
### Agitación Psicomotriz Severa

Con referencia a la agitación psicomotriz severa, los resultados de los puntajes de los grupos de tratamiento para cada uno de los tiempos de estudio se expresaron en medianas, mínimos y máximos (**tabla 1**)

Pese a la desigualdad en el número de pacientes en los grupos: haloperidol 5mg (**n=1**), haloperidol 10mg (**n=22**) y Olanzapina 10mg (**n=6**) (**tabla 1**), no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas desde el tiempo basal, al comparar el efecto de los tratamientos en los distintos tiempos de estudio. Se encontró solamente una diferencia estadísticamente significativa únicamente a los 60 minutos (**figura 7**).

**FIGURA 7. Puntajes de la agitación psicomotriz severa en los diferentes tiempos por grupo de tratamiento.**



Al comparar los puntajes entre los tiempos de estudio del grupo de haloperidol de 10 mg, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de ellos; situación que fue distinta en los pacientes que recibieron tratamientos con Haloperidol de 5 mg y olanzapina de 10mg, en cuyos casos solo se encontró diferencias

estadísticas significativas en algunos de los tiempos de estudio de estos grupos

La remisión clínica de la agitación psicomotriz ocurrió en el 93% de los casos con ambos tratamientos.

### **DISCUSIÓN.**

La agitación psicomotriz constituye una causa frecuente dentro de las urgencias psiquiátricas, es un síndrome complejo de difícil manejo que obliga a la realización de acciones terapéuticas oportunas y efectivas que incluyen medidas farmacológicas. En este último aspecto no existe algún fármaco que supere a otro de tal manera que se han incluido antipsicóticos y benzodiazepinas a través de diferentes vías de administración.<sup>1,6,13</sup>

El presente estudio buscó comparar la respuesta terapéutica de dos antipsicóticos uno de ellos con 2 diferentes dosis (haloperidol 5 y 10 mg) y el otro con una sola dosis (olanzapina 10 mg).

Para evaluar la acción terapéutica de los fármacos señalados se partió de la identificación de 2 diferentes cuadros de agitación psicomotriz, en el primer caso se identificaron 23 pacientes con

agitación psicomotriz moderada, y en el segundo 29 pacientes con agitación psicomotriz severa. Todos ellos fueron asignados a cada uno de los tres tipos de tratamientos antes señalados, a partir de una evaluación inicial realizada inmediatamente antes de su asignación terapéutica. Posteriormente se evaluaron en 4 diferentes tiempos con una diferencia de 30 minutos entre cada uno de ellos. Los resultados obtenidos permitieron identificar que en todos los casos independientemente de la intensidad de la agitación psicomotriz se encontraron disminuciones en las puntuaciones de la Escala de PANNS EC a través de los diferentes tiempos, lo que sugirió una buena respuesta terapéutica.

Sin embargo, solamente en el grupo de agitación psicomotriz moderada se pudo demostrar la efectividad de cada uno de los tratamientos a través de los tiempos de estudio, toda vez que se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse en los diversos tiempos mencionados para cada grupo de tratamiento.

Estos hallazgos fueron distintos al observar la respuesta terapéutica en los casos de agitación psicomotriz severa, ya que la utilización de haloperidol de 5 mg no permitió encontrar diferencia alguna mientras que la utilización de haloperidol de 10 mg fue efectiva a lo largo de los tiempos de estudio al hallar diferencias estadísticas altamente

significativas entre todos los tiempos. La respuesta terapéutica a la Olanzapina solamente permitió obtener diferencias estadísticamente significativas al comparar las puntuaciones entre algunos tiempos lo que constituyó una menor respuesta terapéutica que la observada con haloperidol de 10 mg, pero superior a los hallazgos encontrados con la administración de haloperidol de 5 mg.

Los hallazgos del presente estudio permitieron concluir que en los casos de agitación psicomotriz moderada cualesquiera de las alternativas utilizadas fueron efectivas por lo que la selección de cualquiera de ellos deberá fundamentarse en la disponibilidad de los fármacos, sus costos, sus efectos adversos y la experiencia del médico tratante, entre otros.

En lo concerniente a la agitación psicomotriz severa, los hallazgos del presente estudio indican que la alternativa terapéutica de utilidad debe ser a través de la administración de haloperidol de 10 mg y solamente deberá utilizarse olanzapina en los casos que se carezca del primero o cuando exista alguna contraindicación para el uso de haloperidol de 10 mg, y no se justifica bajo ninguna circunstancia la administración de haloperidol de 5 mg para la agitación psicomotriz severa debido al nulo efecto terapéutico demostrado.

Los dos puntos previos resultan concordantes con otros estudios naturalísticos<sup>28-32</sup> en los que se ha encontrado que, aunque hay una efectividad similar en la reducción total en la puntuación de PANSS-EC, entre haloperidol y olanzapina, los pacientes que reciben tratamiento con haloperidol tienen una mayor gravedad clínica en las escalas PANSS-EC, comparado con aquellos que reciben olanzapina.

Además de que en las guías clínicas<sup>1,6</sup> se establece que en casos de agitación psicomotriz leve se prefiere utilizar dosis de haloperidol de 5mg intramusculares (en caso de un paciente no cooperador) cada 20 minutos hasta alcanzar la remisión sintomática; mientras que dicha intervención en caso de agitación psicomotriz severa generalmente se asocia a reintervenciones, o sea, aplicar 2 a 3 dosis extras a la inicial para controlar los síntomas de la agitación; en el caso de este estudio, aplicar 10mg de haloperidol de forma inicial a un paciente con agitación severa mostró ser una intervención adecuada.

Si bien otros estudios controlados y naturalísticos ha demostrado que ambos tipos de antipsicóticos son efectivos para el control de la agitación psicomotriz, a la luz de discretos hallazgos, debe de continuarse investigando la efectividad comparada de las diferentes opciones psicofarmacológicas disponibles, en cuanto a antipsicóticos se refiere, para diseñar pautas de aplicación dependiendo la gravedad

de la agitación, por una parte; y por otra, evaluar la plausibilidad de aplicar escalas clinimétricas para objetivizar la severidad de un cuadro de agitación normando la decisión de aplicar tal o cual medicamento.

Otros puntos pendientes a investigar, en concordancia con los protocolos de manejo de la agitación más actuales, es valorar el porcentaje de pacientes agitados que están en condiciones de aceptar psicofármacos por vía oral en contrapartida con la vía intramuscular, que se debe reservar para aquel paciente que no coopere; y más aún, la utilización de cual antipsicótico se asocia más a la necesidad de restricción física y a una menor duración de ésta.

### **CONCLUSIONES**

1. El haloperidol de 5 mg, haloperidol de 10 mg y la olanzapina son igualmente efectivos para el manejo la agitación psicomotriz moderada.
2. En los casos de agitación psicomotriz severa se observó que el haloperidol a dosis de 10 mg es el fármaco de primera elección.
3. La utilización de olanzapina se dejará como una segunda opción, ya sea porque se presenten efectos secundarios importantes o no se cuente con el haloperidol, en los casos de agitación psicomotriz severa.
4. El haloperidol de 5 mg no demostró utilidad en el tratamiento de la agitación psicomotriz severa.

5. Hay escalas psicométricas, que, si bien no van a sustituir la evaluación clínica, se pueden aplicar en un corto tiempo, para estadificar la gravedad de la agitación y favorecer la toma de una decisión sobre un determinado psicofármaco y su vía de administración.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Garriga M, Pacchiarroti I, Kasper S, Zeller S, Allen M, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2016; 17(2): 86-128.
2. Day RK. Psychomotor agitation: poorly defined and badly measured. *Journal of Affective Disorders*. 1999;55: 89-98.
3. Sachs GS. A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (suppl 10): 5-12.
4. Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (suppl 14): 5-10.
5. Deal N, Hong M, Matorin A, Shah A. Stabilization and management of the acutely agitated or psychotic patient. *Emerg Med Clin N Am*. 2015; 33: 739-752.
6. Paccardi B, Mauri M, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Di Paolo L, Pini S. Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety? *Frontiers in psychiatry*. 2013; 4(26):1-

7. Holloman GH, Zeller SL. Overview of project BETA: best practices in evaluation and treatment of agitation. West J Emerg Med. 2012; 13(1): 1-2.
8. Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP, Stiebel V, Ng AT, Bregman B, Anderson EL. Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project beta medical evaluation workgroup. West J Emerg Med. 2012; 13(1): 3-10.
9. Stowell KR, Florence P, Harman HJ, Glick RL. Psychiatric Evaluation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychiatric Evaluation Workgroup. West J Emerg Med. 2012;13(1):11-16.
10. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH, Feifel D. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. West J Emerg Med. 2012; 13(26):26-34.
11. Schleifer JJ. Management of acute agitation in psychosis: an evidence-based approach in the USA. Advances in psychiatric treatment. 2011; 17:91-100.
12. Hankin CS, Bronstone A, Koran LM. Agitation in the Inpatient Psychiatric Setting: A Review of Clinical Presentation, Burden, and Treatment. Journal of Psychiatric Practice. 2011; 17(3): 170-185.
13. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic Reviews of Assessment Measures and Pharmacologic Treatments for Agitation. Clinical Therapeutics. 2010; 32(3):403-425.

14. Ng AT, Zeller SL, Rhoades RW. Clinical Challenges in the Pharmacologic Management of Agitation. *Primary Psychiatry*. 2010; 17(8): 46-52.
15. Oteo FS, Castro-Manglano P. Protocolo de manejo del paciente agitado o violento. *Medicine*. 2011;10(85):5767-5771.
16. Urbelz Péreza A, Torija Colinob A, Serrano Cuadrado P, García de Paso Mora P. Protocolo de actuación en el paciente agitado. *Medicine*. 2011;10(89):6047-6051.
17. Rodríguez Martín B, Gato Díez A. Protocolo de evaluación clínica y tratamiento del paciente agitado. *Medicine*. 2007;9(87):5631-5634.
18. Cañas F. Management of agitation in the acute psychotic patient—Efficacy without excessive sedation. *European Neuropsychopharmacology*. 2007; 17: S108-S114.
19. Marco CA, Vaughan J. Emergency management of agitation in schizophrenia. *American Journal of Emergency Medicine*. 2005; 23:767-776.
20. Pavel Mohr P, Pečeňák J, Švestka J, Swingler D, Treuer T. Treatment of acute agitation in psychotic disorders. *Neuroendocrinol Lett*. 2005; 26(4):327-335.
21. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP. The Expert Consensus Guidelines on the Treatment of Behavioral Emergencies. 2005. *Journal of Psychiatric Practice*. 2005; 11(suppl. 1):5 - 108.
22. Allison L, Moncrieff J. 'Rapid tranquillisation': an historical perspective on its emergence in the context of the development of

- antipsychotic medications. *History of Psychiatry*. 2014; 25(1):57-69.
23. Bosanac P, Hollander Y, Castle D. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australasian Psychiatry*. 2013; 21(6):554-562.
24. Gould CM. Psychopharmacologic Treatment of Acute Agitation: Part I. *Psychopharm Review*. 2012; 47(7): 49-56.
25. Gould CM. Psychopharmacologic Treatment of Acute Agitation: Part II. *Psychopharm Review*. 2012; 47(9): 65-72.
26. Battaglia J. Pharmacological Management of Acute Agitation. *Drugs* 2005; 65(9):1207-1222.
27. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, et al. Haloperidol, Lorazepam, or Both for Psychotic Agitation? A Multicenter, Prospective, Double-Blind, Emergency Department Study. *Am J Emerg Med* 1997; 15(4):335-340.
28. Pascal JC, Madre M, Puigdemont D, Oller S, Corripio I, Díaz A, et al. A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in a psychiatric emergency department. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 2006;34(4):239-244.
29. Castle CJ, Udristoiu T, Kim CY, Sarosi A, Pidrman V, Nasser O, Rosales JI, et al. Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: Comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009; 10(1): 43-53.

30. Escobar R, San L, Pérez V, Olivares JM, Polavieja P. López-Carrero C, *et al.* Resultados de efectividad de olanzapina en pacientes psicóticos agudos con agitación en servicios de urgencias: resultados del estudio NATURA. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008; 36(3):151-157.
31. Huang CL, Hwang TZ, Chen YH, Huang GH, Hsieh MH, Chen GH, Hwu HG. Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: An open-label, randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2015; 114:438-445
32. Breir A, Meehan K, Birkett M, David S, and Ferchland I, Sutton V. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment in the acute agitation in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59:441-448.
33. MacDonald K, Wilson M, Minassian A, Vilke GM, Becker O, Tallian K. *et al.* A naturalistic study of intramuscular haloperidol versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32(3):317-322.
34. Awad AG, Voruganti LNP. Neuroleptic dysphoria: revisiting the concept 50 years later. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111 (Suppl. 427): 6-13.
35. Voruganti L, Awad AG. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology* (2004) 171:121-132.

36. Huber CG, Lambert M, Naber D, Schacht A, et al. Validation of a Clinical Global Impression Scale for Aggression (CGI-A) in a sample of 558 psychiatric patients. *Schizophrenia Research* 100 (2008) 342-348.
37. Orcajo Castelán R. Comparativo de los manejos farmacológicos para el control rápido de la agitación aguda usado en el departamento de urgencias [Tesis]. México. Universidad Nacional Autónoma de México. 2009. 61 p.
38. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987, 13:261-276.
39. Lindenmayer JP, Brown E, Baker RW, Schuh L, Shao L, Tohen M, Ahmed S, Stauffer VL. An excitement subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Schizophrenia Research*. 2004; 68:331- 337.
40. Montoya A, Valladares A, Lizán L, San L, Escobar R, Paz S. Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011 9(18):2-11.

**ANEXOS**

**ANEXO 1. Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component [PANSS-EC]**

					<b>Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component [PANSS-EC]</b>	
B	3	6	9	2		
	0	0	0	H		
					<b><u>Excitación (ítem P4).</u> Hiperactividad reflejada en una actividad motora acelerada, respuesta exagerada a estímulos, hipervigilancia o labilidad afectiva excesiva.</b>	
					1 Ausente	La definición no se aplica
					2 Mínimo	Patología cuestionable: puede estar en el extremo superior de los límites normales
					3 ligero	Tiende a estar ligeramente agitado, hipervigilante o excitado durante la entrevista, pero sin episodios específicos de excitación o labilidad efectiva marcada. El lenguaje puede estar ligeramente acelerado.
					4 Moderado	Agitación o excitación claramente evidentes durante la entrevista, afectando el lenguaje y la movilidad general; pueden ocurrir estallidos episódicos en forma esporádica
					5 Moderado-severo	Se observan hiperactividad significativa o estallidos frecuentes de actividad motora, lo que dificulta que el paciente permanezca sentado por más de unos minutos
					6 Severo	La entrevista está dominada por una excitación marcada, que disminuye la atención y afecta en cierto grado las funciones personales como comer y dormir.
					7 Extremo	La excitación muy marcada interfiere seriamente el comer y dormir y hace que las interacciones personales sean virtualmente imposibles. La aceleración del lenguaje y la actividad motora pueden señalar incoherencia y agotamiento.
					<b><u>Hostilidad (ítem P7).</u> Expresiones verbales y no verbales de ira y resentimiento, incluyendo el sarcasmo, comportamiento pasivo-agresivo, abuso verbal y agresividad.</b>	
					1 Ausente	La definición no se aplica
					2 Mínimo	Patología cuestionable: puede estar en el extremo superior de los límites normales
					3 ligero	Comunicación de ira indirecta o restringida como sarcasmo, falta de respeto, expresiones hostiles y ocasionalmente irritabilidad.
					4 Moderado	Presenta una actitud abiertamente hostil, mostrando frecuentemente irritabilidad y expresión directa de enojo o resentimiento
					5 Moderado-severo	El paciente está muy irritable y ocasionalmente hay abuso verbal o amenazas.
					6 Severo	Falta de cooperación; el abuso verbal y las amenazas influyen notablemente en la entrevista y tienen un impacto serio en las relaciones sociales. El paciente puede estar violento y destructivo pero no arremete físicamente a otros
					7 Extremo	La ira excesiva produce total falta de cooperación, evitando otro tipo de interacciones, así como episodios de agresión física hacia otros
					<b><u>Tensión motora (ítem PG4).</u> Claras manifestaciones físicas de temor, ansiedad y agitación, tales como tensión muscular, temblor, sudoración profusa e inquietud.</b>	

					1 Ausente	La definición no se aplica
					2 Mínimo	Patología cuestionable: puede estar en el extremo superior de los límites normales
					3 ligero	La postura y los movimientos indican un ligero temor, así como alguna tensión motora, inquietud ocasional, cambios de postura, o un fino temblor de manos
					4 Moderado	Clara apariencia nerviosa, tal y como se deduce por un comportamiento inquieto, manifiesto temblor de manos, sudoración excesiva o tics nerviosos
					5 Moderado-severo	Marcada tensión que se evidencia por sacudidas nerviosas, sudoración profusa e inquietud, pero la conducta en la entrevista no está significativamente alterada
					6 Severo	Marcada tensión que interfiere con las relaciones interpersonales. El paciente, por ejemplo, puede estar constantemente inquieto, es incapaz de permanecer sentado durante un rato o presenta hiperventilación
					7 Extremo	La marcada tensión se manifiesta por síntomas de pánico o por una gran hiperactividad motora, tal como marcha acelerada o incapacidad para permanecer sentado más de un minuto, lo que hace imposible una conversación mantenida

### Positive and Negative Syndrome Scale–Excited Component [PANSS-EC])

<b>B</b>	3	6	9	2
	0	0	0	H

**Falta de cooperación (ítem G8). Rechazo activo a acceder a deseos de los demás, incluyendo al entrevistador, personal del hospital o familia. Este rechazo puede estar asociado con recelo, actitud defensiva, testarudez, negativismo, rechazo de la autoridad, hostilidad o beligerancia.**

					1 Ausente	La definición no se aplica
					2 Mínimo	Patología cuestionable: puede estar en el extremo superior de los límites normales
					3 ligero	Actitud de resentimiento, impaciencia o sarcasmo. Puede poner reparos a colaborar a lo largo de la entrevista
					4 Moderado	Ocasionalmente rehúsa colaborar en las demandas sociales normales, así como hacer su propia cama, acudir a actividades programadas, etc. El paciente puede manifestar una actitud hostil, defensiva o negativista, pero generalmente puede ser manejable
					5 Moderado-severo	El paciente frecuentemente no colabora con las demandas de su ambiente y puede ser considerado por otras personas como "indeseable" o de tener "dificultades de trato". La falta de colaboración se manifiesta por una marcada actitud defensiva o de irritabilidad con el entrevistador y una escasa disposición a contestar a muchas de las preguntas
					6 Severo	El paciente colabora muy poco, se muestra negativista y posiblemente también beligerante. Rehúsa colaborar con la mayoría de las demandas sociales y puede negarse a iniciar o a completar la totalidad de la entrevista
					7 Extremo	Extremo La resistencia activa perturba seriamente casi todas las áreas de funcionamiento. El paciente puede rehusar el implicarse en cualquier actividad social, el aseo personal, conversar con la familia o el personal sanitario, y a participar aunque sólo sea brevemente en la entrevista

**Control deficiente de impulsos (ítem PG14). Trastorno de la regulación y control de los impulsos internos, lo que resulta en una descarga súbita, no modulada, arbitraria o mal dirigida de la tensión y emociones sin preocupación por sus consecuencias.**

					1 Ausente	La definición no se aplica.
					2 Mínimo	Patología cuestionable: puede estar en el extremo superior de los límites normales.
					3 ligero	El paciente tiende a mostrarse fácilmente colérico ante estrés o frustraciones, pero raramente presenta actos impulsivos.

	4 Moderado	El paciente manifiesta cólera y agresividad verbal ante mínimas frustraciones. Puede mostrarse ocasionalmente amenazante, presentar conductas destructivas, o tener uno o dos episodios de confrontación física o una reyerta menor.
	5 Moderado-severo	El paciente presenta episodios impulsivos repetidos con abuso verbal, destrucción de la propiedad, o amenazas físicas. Puede haber uno o dos episodios de serios ataques violentos que requieren aislamiento, contención física o sedación.
	6 Severo	El paciente presenta frecuentemente agresividad, amenazas, exigencias y violencia de carácter impulsivo, sin ninguna consideración por sus consecuencias. Presenta ataques de violencia, incluso sexual, y puede responder violentamente a voces alucinatorias.
	7 Extremo	El paciente realiza ataques homicidas, asaltos sexuales, brutalidad repetida o conductas autodestructivas. Requiere una supervisión directa y constante o una contención externa debido a su incapacidad para controlar los impulsos violentos.

## ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

 		<b>SECRETARIA DE SALUD</b> <b>COORDINACION DE INSTITUTOS NACIONALES DE</b> <b>SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD</b> <b>HOSPITAL PSIQUIATRICO "FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ"</b> <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b>			
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>					
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>					
Nombre del estudio:	<b>EFFECTIVIDAD DE HALOPERIDOL VERSUS OLANZAPINA EN EL CONTROL SIMTOMÁTICO DE LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA</b>				
Lugar y fecha:	<b>Servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez". INICIO: 01 de Mayo de 2015, TERMINO: 30 de Octubre 2015</b>				
Justificación y objetivo del estudio:	<b>Comparar la efectividad del haloperidol versus la olanzapina, administrados por vía intramuscular, en el control de los síntomas de la agitación psicomotriz.</b>				
Procedimientos:	<b>Se aplicará la subescala PANSS-EC al momento del ingreso del paciente para verificar el diagnóstico y severidad de la agitación psicomotriz, obteniéndose una puntuación basal también coincidente con la aplicación del antipsicótico (haloperidol u olanzapina, por vía intramuscular), y nuevamente se aplicará el instrumento a los 30, 60 y 90 minutos, tras la medición basal, la última medición será a las 2hrs.</b>				
Posibles riesgos y molestias:	<b>Ninguno</b>				
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<b>Saber la efectividad de los antipsicóticos más usados en el servicio de urgencias para control sintomático de la agitación psicomotriz: optimizando tiempo y recursos del hospital.</b>				
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<b>Al término de la aplicación del instrumento se le dará a conocer al participante Y/O familiar responsable el resultado</b>				
Participación o retiro:	<b>Cada participante Y/O familiar responsable tendrá la libertad de retirarse si así lo deseara</b>				
Privacidad y confidencialidad:	<b>Todos los resultados se tratarán con confidencialidad</b>				
Disponibilidad de tratamiento médico en pacientes:	<b>Se comentarán los resultados con el personal médico tratante del servicio de urgencias.</b>				
Beneficios al término del estudio:	<b>Optimizar el tratamiento farmacológico en el control sintomático de la agitación psicomotriz.</b>				
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:					
Investigador Responsable:	<b>Dr. Daniel Real Juárez. Médico residente de 3º años de Psiquiatría</b>				
Asesoras:	<b>Dra. Lina Díaz Castro, Médico especialista en Psiquiatría Dra. María del Socorro González Valadez, Médico especialista en Psiquiatría.</b>				
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante al teléfono <b>045 777 370 51 74</b> o al Correo electrónico: <b>drealjplata87@gmail.com</b>					
_____			<b>Dr. Daniel Real Juárez</b>		
nombre y firma del paciente o familiar responsable			Nombre y firma del investigador responsable		
_____					
Nombre y firma del Testigo					

**ANEXO 3. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN AL JEFE MÉDICO DE URGENCIAS .**

México, Distrito Federal a 28 de abril de 2015

**ASUNTO:** PERMISO PARA EJECUTAR EL PROTOCOLO DE TESIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.

DRA. JUANA RAMIREZ RIVAS

**JEFE MEDICO DE URGENCIAS/OBSERVACION**

**HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ**

**P R E S E N T E**

Por este medio el que suscribe, Daniel Real Juárez, médico residente de 3er año de la especialidad, solicito a usted me permita realizar el desarrollo de mi protocolo de tesis, en el servicio de urgencias que usted dirige:

***EFFECTIVIDAD DE HALOPERIDOL VERSUS OLANZAPINA EN EL CONTROL SINTOMÁTICO DE LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA***

El diseño del mismo es NATURALISTICO OBSERVACIONAL, sobre la efectividad de haloperidol y Olanzapina en medida con la subescala de PANSS-EC en pacientes con esquizofrenia y agitación psicomotriz que se atiendan en urgencias; **POR LO TANTO, NO SE HARÁN INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS COMO PARTE DEL PROTOCOLO, NI SE INTERFERIRÁ EN LAS ACTIVIDADES PROPIAS DEL SERVICIO.**

El tiempo de ejecución está comprendido del 1º de mayo de 2015 al 31 de octubre de 2015, durante las guardias en el turno vespertino-nocturno (de 15:00 a 23:00hrs).

No omito comentar que dicho protocolo está aprobado por los comités de Ética e Investigación de nuestro hospital.

Esperando una respuesta satisfactoria, quedo de usted en espera de una respuesta, la que usted decida, por escrito. Sin más por el momento, me despido enviándole un cordial saludo.

Atentamente.

Dr. Daniel Real Juárez

Médico Residente 3º año Especialidad de Psiquiatría