
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCTA

JOAQUÍN DÍAZ ATIENZA
Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil
Almería

FICHA 1: ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN
- NEUROLÉPTICOS:
 - Típicos
 - Atípicos
- ADRENÉRGICOS.
- PSICOESTIMULANTES
- EUTÍMICOS:
 - Litio.
 - Valproato.
 - Carbamacepina
- SEROTONINÉRGICOS.
- BETAADRENÉRGICOS.

FICHA 2: INTRODUCCIÓN

1. Los TC son consecuencia de la **interacción de factores** biológicos, ambientales y socio-familiares.
2. Esto **supone una dificultad** a la hora de diseñar la intervención psicoterapéutica.
3. Es muy frecuente la **existencia de comorbilidad**: El trastorno negativista desafiante se da prácticamente entonos los casos, el TDAH en el 50%¹, trastornos de ansiedad en el 30-50% y los trastornos específicos del aprendizaje en un 30% aproximadamente.
4. El tratamiento farmacológico es siempre de **segunda intención**, excepto en los casos de urgencia (agitación).
5. La prescripción farmacológica se sustenta en los conocimientos actuales acerca de la **neurobiología de la agresividad y la impulsividad**. Sabemos que en ellas están implicados los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y GABAérgicos, aunque con participación variable.
6. De otra parte, distinguimos **dos tipos de agresividad**: *Predatoria*, premeditada e instrumental y la *Reactiva*, impulsiva, defensiva y afectiva. A la primera también se le denomina manifiesta y a la segunda, encubierta. Estas clasificaciones parecen importantes ya que suponen diferentes respuestas al tratamiento farmacológico.
7. A parte del tratamiento farmacológico, se necesitan ciertos reajustes organizativos para optimizar el tratamiento de los TC, tal vez con mayor repercusión que el propio tratamiento farmacológico. A saber:
 - a. La existencia de un continuum en la toma en cargo que asegure el tratamiento desde el ámbito ambulatorio hasta la hospitalización, normalmente breve.
 - b. Terapeutas entrenados en el abordaje psicosocial, entrenamiento en habilidades, resolución de conflictos e intervención familiar.
 - c. Establecimiento de soporte a la familia y de un programa de psicoeducación.
 - d. Participación de psiquiatras infantiles.
 - e. Evaluación psicoeducativa.
 - f. Reuniones suficientes del equipo interdisciplinar.
 - g. Recursos suficientes.
 - h. Primar la intervención psicosocial y familiar sobre la individual. Esta última no da resultados satisfactorios según la evidencia científica hasta el momento.

¹ La comorbilidad TDAH+TC en pacientes de consultas psiquiátricas es del 50%, del 30% en consultas comunitarias y del 9-25% en consultas pediátricas de atención primaria (Connor y cols, 2002).

FICHA 3: NEUROLÉPTICOS.

TÍPICOS o CLÁSICOS:

1. Citaremos dos estudios teniendo en cuenta que en la actualidad apenas si se prescriben debido a sus efectos secundarios:
 - **Campbell y cols (1984)** compararon la eficacia del haloperidol (3 mg/día de media) y del litio (1.200 mg/día de media) en un estudio controlado de cuatro semanas de duración y frente a placebo. Tanto el haloperidol como el litio disminuyeron las conductas agresivas sin diferencias entre ellos, aunque el litio fue mejor tolerado.
 - **Greenhill y cols (1985)** compararon la molindona (26,8 mg/día como media) y la tioridazina (170 mg/día como media) durante ocho semanas en un estudio doble ciego. Los resultados demostraron que ambos neurolépticos disminuyeron la agresividad sin diferencias entre ambos. Los efectos secundarios fueron los síntomas extrapiramidales para la molindona y la sedación para la tioridazina.
-

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS:

- **RISPERIDONA:**

1. Ha sido el neuroléptico más utilizado en los TC.
2. Presenta un especial interés en los TC debido a su acción antiserotoninérgica y el conocido papel de la serotonina como mediador de la agresividad y la impulsividad.
3. Otras moléculas de acción parecida a la risperidona son: la olanzapina, ziprazidona y el aripiprazol.

4. **ESTUDIOS (presentación cronológica):**

- **FINDLING y cols. (2000):**

- Primer ensayo clínico a doble ciego de risperidona frente a placebo.
- Evaluar mejoría de trastornos de conducta.
- Dosis media: 0,028 mg/kg/día.
- 20 Niños/as de 6-14 años (edad media de 9 años).
- Duración: 10 semanas.
- **RESULTADOS:** Se confirmó una disminución significativa frente a placebo de la agresividad.
- La tolerancia fue muy buena. No se presentó ningún efecto secundario neurológico.

- **AMAN y cols (2002):**

- Estudian 118 pacientes con trastornos de conducta y retraso mental de 5 a 12 años. El CI era de 36 a 84.
- Se evaluó la risperidona frente a placebo con dosis medias de risperidona de 1,2 mg/día.
- La risperidona disminuyó los problemas de conducta de forma significativa y los efectos secundarios más frecuentes fueron las cefaleas y la somnolencia/sedación.

- **AMAN y cols (2004):**

- El objetivo del estudio fue examinar la eficacia y seguridad de al risperidona conjuntamente con los psicoestimulantes en pacientes con trastornos de conducta que presentaban comóbidamente un TDAH.
 - Estudiaron 155 pacientes con una edad de 4-15 años.
 - Todos presentaban un CI por debajo de la media.
 - Los cuatro grupos se randomizaron en función si tomaban risperidona y psicoestimulantes o placebo + psicoestimulantes:
 - Placebo+no psicoestimulantes y placebo+estimulantes.
 - Risperidona+psicoestimulantes y risperidona + no estimulantes.
 - **RESULTADOS:** No existieron diferencias significativas entre el grupo que tomó risperidona sola frente a los que tomaron conjuntamente risperidona conjuntamente con psicoestimulantes.
 - Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con risperidona fueron: somnolencia, cefaleas, dispepsia, rinitis y vómitos.
 - La ganancia de peso en tratados con risperidona fue igual en ambos grupos: con o sin psicoes timulantes.
 - Los pacientes con risperidona mejoraron tanto en los problemas de conducta como en la hiperactividad.
 - La asociación risperidona y psicoestimulante mejora el control de la
-

hiperactividad más que cuando administramos psicoestimulantes solo ($p < 0.001$).

- **CROONENBERGHS y cols (2005):**
 - Evalúan la seguridad y eficacia de la risperidona a largo plazo (1 año) en pacientes de 5 a 14 años con retraso mental y problemas agresivos y de conducta.
 - Aunque el estudio fue multicéntrico, era abierto en una muestra de 504 pacientes y con una dosis media de 1,6 mg/día.
 - Los resultados fueron una mejoría a la semana de tratamiento que se mantuvo durante todo el ensayo. No solo se observó una mejoría en las conductas agresivas, sino también mejoraron las conductas de tipo prosocial.
- **REYES Y cols (2006):**
 - Se trata de un estudio de seguimiento de dos años, sobre 33 pacientes (de una muestra inicial de 48) con conductas disruptivas y CI < 84, de edades comprendidas entre 6-15 años.
 - Los resultados que encontraron fueron:
 - En general buena tolerancia y estabilidad en la eficacia terapéutica.
 - Abandono del 13% de los pacientes debido a efectos secundarios, aunque suelen ir disminuyendo a lo largo del tratamiento.
 - Respecto al incremento del peso inicial, este se estabilizó a lo largo del estudio.
 - La evaluación cognitiva demostró una pequeña mejoría, aunque significativa estadísticamente.
- **Resumen de la revisión de PANDINA y cols (2006)**

TABLE 2. POOLED ADVERSE EVENTS FROM THREE LONG-TERM STUDIES OF RISPERIDONE IN DBDs

Adverse event	Number (%) of patients (n = 688)
Somnolence	224 (32.6%)
Rhinitis	190 (27.6%)
Headache	174 (25.3%)
Weight gain	137 (19.9%)
Upper Respiratory tract infection ^a	118 (17.2%)
Pharyngitis	98 (14.2%)
Fever	97 (14.1%)
Coughing	97 (14.1%)
Vomiting	91 (13.2%)
Hyperprolactinemia ^b	70 (10.2%)
Fatigue ^c	69 (10.0%)

From Turgay et al. (2002), Findling et al. (2004), and Croonenberghs et al. (2005). Each study listed only adverse events with a frequency $\geq 10\%$; therefore, not all events were reported in each study (see notes below) and actual frequency may be higher than listed in this table.

^aListed as "viral infection" in Turgay et al. (2002).

^bNot reported or frequency < 10% in Findling et al. (2004).

^cNot reported or frequency < 10% in Turgay et al. (2002) and Findling et al. (2004).

En esta Tabla presentamos los efectos secundarios a largo más frecuentes. Y en las que figuran a continuación un resumen de los artículos consultados por los investigadores.

1. Las mejorías son significativas a largo plazo (más de un año).
2. Las dosis utilizadas para obtener el efecto terapéutico suelen ser bajas : 0.02 -0.06 mg/kg/día.
3. Los estudios de seguridad a corto y largo plazo indican que la risperidona se asocia con riesgo bajo para la aparición de movimientos anormales, síntomas adversos debido a la hiperprolactinemia, y alteración cognitiva.
4. Para los autores los estudios abiertos (no controlados) son una limitación a la hora de interpretar los resultados terapéuticos, aunque suele haber una gran coincidencia con los hallados en los estudios controlados.
5. Se puede afirmar que la risperidona es efectiva en los trastornos de conducta en "bastantes" pacientes con esta patología psiquiátrica.
6. Recomiendan que los pacientes con risperidona deben ser monitorizados respecto al peso, la talla y, dependiendo de la edad, los secundarismos de tipo sexual.
7. Si el peso se incrementa significativamente recomiendan hacer un abordaje activo en su regulación con objeto de prevenir enfermedades relacionadas con el peso excesivo, tales como el síndrome metabólico, o diabetes tipo 2.

Figuras 1 a 3.

		RISPERIDONE IN DISRUPTIVE BEHAVIOR DISORDERS		
Study, duration, and design	Diagnoses/ no. of patients/ mean age (range)	Mean risperidone dose	Efficacy results	
Vanden Borne et al. (1993) 3-week DB	MR + BD n = 37 30.5 years (15-58)	4-12 mg/day	CGI: significant treatment effect during both periods ($p < 0.01$) ABC: Significant improvement vs PLA during second DB period Mean CGAS scores: Baseline 21.9 Milieu alone 26.8 RIS + milieu 50.3 ($p < 0.0001$ for both)	No changes in ESRS AEs: More frequent with RIS; sedation/drowsiness most frequent Weight gain in one patient of 3.6 kg; mild tremor in one patient (no resulting DC)
Ad-Dab baigh et al. (2000) Chart review	DBD w/out psychosis or PDD n = 15 9.99 years (7.5-13.4)	1.27 ± 0.36 mg/day		
Findling et al. (2000) 10-week DB	CD w/out to-severe ADHD n = 20 (RIS 10, PLA 10) 9.2 years (6-14)	0.028 mg/kg/day	RAAPP: Significant divergence between groups; score significantly lower than PLA in ($p = 0.008$) weeks 7-10 CGI-S: Significant differences between groups during weeks 7-10 ($p = 0.01$) and at week 10 ($p = 0.003$) CGI-I: Significant differences between groups during weeks 7-10 ($p = 0.01$) and at week 10 ($p = 0.003$) CPRS: Significantly greater reduction from baseline in RIS groups ($p = 0.0005$) ABC: Significant reduction from baseline + between groups in irritation, hyperactivity, total score CGI: Significant reduction from baseline in mean score with RIS VAS: Significant reduction + between groups	ADMS: No difference between groups AEs: More frequent with RIS; most common weight gain
Van Bellinghen and De Froch (2001), 4-week DB	IQ: 45-85 + BD n = 13 (RIS 6, OLA 7) RIS: 10.5 years (6-14) PLA: 11 years (7-14)	1.2 mg/day		ESRS: No significant change from baseline or between groups AEs: All mild, more frequent with RIS

continued

TABLE 1. CONTINUED

Study, duration, and design	Diagnoses/ no. of patients/ mean age (range)	Mean risperidone dose	Efficacy results
Buitelaar et al. (2001) 6-week DB	SubIQ + refractory severe aggression n = 38 (RIS 19, PLA 19) RIS: 14 years PLA: 13.7 years (no ranges reported)	Endpoint: 2.9 mg/day (0.044 mg/kg/day)	CGI-S: Significant between group differences at 2, 4, and 6 weeks; no significant difference after 2-week washout OAS-M: Significant reduction from baseline for RIS; trend between groups ABC: Significant reduction from baseline for RIS and between groups on total score; trend between groups on must scores ESRS: Significant increase in parkinsonism ($p < 0.05$) for RIS; no other significant change from baseline or between groups AIs: More frequent with RIS (tiredness, headache) Prolactin: Significant increase from baseline with RIS Weight gain: 3.5% in RIS group
Snyder et al. (2002) 6-week DB	DBD + SubIQ (80% w/ADHD) n = 110 (RIS 53, PLA 57) RIS: 8.6 years PLA: 8.8 years (no ranges reported)	Endpoint: 0.98 mg/day (0.033 mg/kg/day)	NCBRF-CP: Significant between group differences starting at 1 week thru endpoint; significant between group differences on other NCBRF subscales ABC: Significant between group differences in all subscales BPI: Significant between group differences on Aggressive Behavior subscale VAS symptom: Significant improvement for RIS CGI-I: RIS 38, 48% Much/Very Much Improved, Minimally Improved; PLA 16, 22% Much/Very Much Improved, Minimally Improved More AEs in RIS group (somnolence, headache) ESRS: Reductions in both groups, no significant differences Prolactin: Significant increases in RIS group; no related AEs CVLT, CPT: No changes or differences between groups
Aman et al. (2002) 6-week DB	DBD + SubIQ (80% w/ADHD) n = 118 (RIS 55, PLA 63) RIS: 8.7 years PLA: 8.1 years (no ranges reported)	Endpoint: 1.16 mg/day (0.037 mg/kg/day)	NCBRF-CP: Significant between group differences starting at 1 week thru endpoint; significant between group differences on all NCBRF subscales ABC: Significant between group differences on several subscales CGI: RIS 76.9% improved; PLA 33.4% improved AIs: More in RIS group (somnolence, headache, vomiting, dyspepsia, weight gain) ESRS: No significant between group differences Prolactin: Significant increase in RIS boys, increase trend in RIS girls; no clinical symptoms

RISPERIDONE IN DISRUPTIVE BEHAVIOR DISORDERS

<p>Turgay et al. (2002) 48-week OL</p>	<p>DBD + SubIQ n = 77 RIS: 8.8 years (5-12) PLA: 8.7 years (5-12)</p>	<p>1.38 ± 0.057 mg/day (0.041 ± 0.001 mg/kg/day)</p>	<p>NCBRF-CP: Rapid gain in former PLA patients to level of RIS patients; RIS patients maintained gains from DB trial CGI: None, Very mild, Mild in 68% at endpoint; level same in former RIS and former PLA patients VAS symptom: Significant decrease in former PLA patients; former RIS patients maintained improvements</p>	<p>AEs: Most frequent somnolence, headache, weight gain, rhinitis ESRS: low throughout; 26% reported some EPS, all mild to moderate, no TD Prolactin: Mean values increased during early part of trial but declined by end to normal range Body weight: Mean increase of 7.1 kg, greatest increase early Cognition: Improvement in several CVLI, CPT measures; no decline in any AEs: Most frequent somnolence, headache, rhinitis, weight gain ESRS: Low throughout; 1 patient required meds for emergent EPS, no TD Prolactin: Mean values increased during early part of trial but declined by end to normal range Body weight: Mean increase of 5.5 kg, greatest increase early Cognition: Improvement in several CVLI, CPT measures; no decline in any AEs: Most frequent somnolence, rhinitis, headache</p>
<p>Findling et al. (2004) 48-week OL</p>	<p>DBD + SubIQ n = 107 8.6 years (5-13)</p>	<p>1.51 ± 0.07 mg/day (0.041 mg/kg/day)</p>	<p>NCBRF-CP: Rapid gain (by week 4) in former PLA patients to level of RIS patients; RIS patients maintained gains from DB trial CGI: None, Very mild, Mild in 71% at endpoint; level same in former RIS and former PLA patients VAS symptom: Significant decrease in former PLA patients; former RIS patients maintained improvements</p>	<p>ESRS: Low at baseline, declined during study; 6 patients DC for EPS, 5 required antiparkinsonian meds, 2 cases of TD both resolved (1 possible withdrawal TD) Prolactin: Mean levels peaked at week 4, then declined to normal range at endpoint; possible related AEs in 32 patients Mean weight gain: 7.0 kg, most first 6 months Cognition: Improvement in CVLI, CPT</p>
<p>Croomenberghs et al. (2005) 52-week OL</p>	<p>DBD+ SubIQ n = 504 9.7 years (4-14)</p>	<p>1.59 ± 0.03 mg/day</p>	<p>NCBRF: Significant reductions at week 1 and maintained at each time point ($p < 0.001$) ABC: Significant reductions from baseline in mean scores CGI: Severe ratings 72% at baseline vs. 12% at endpoint</p>	<p>AE = adverse event; AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; BD = behavioral disturbances; BPI = Behavior Problems Inventory; CD = conduct disorder; CGAS = Children's Global Assessment Scale; CGI = Clinical Global Impressions; CGI-I = Clinical Global Impressions-Improvement; CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity; CPRS = Conners Parent Rating Scale; CPT = Continuous Performance Test; CVLT = California Verbal Learning Test-Children's Version; DB = double blind; DBD = disruptive behavior disorder; DC = discontinuation; EPS = extrapyramidal symptoms; ESRS = Extrapyramidal Symptom Rating Scale; MC = multicenter; MR = mental retardation; NCBRF-CP = Nisonger Child Behavior Rating Scale, Conduct Problem Subscale; OAS-M = Modified Overt Aggression Scale; OL = open label; OLA = olanzapine; PC = placebo controlled; PDD = pervasive developmental disorder; PG = parallel group; PLA = placebo; R = randomized; RAAAP = Rating of Aggression Against People and/or Property; RIS = risperidone; SubIQ = subaverage IQ (between 36 and 84); TD = tardive dyskinesia; VAS symptom = Visual Analogue Scale rating of most problematic symptom.</p>

• **OLANZAPINA:**

1. Posee, igual que la risperidona, propiedades ansiolíticas y sobre la estabilización de humor. El primer estudio sobre trastornos de conducta se realizó en cinco pacientes a dosis de 5-10 mg/día. Dio un buen resultado sobre el control de la agresividad, aunque el aumento de peso fue muy importante (hasta 12 kg).

○ **MASI y cols (2006):**

- Realizan un estudio abierto y retrospectivo con la finalidad de explorar la eficacia y seguridad de la olanzapina, así como la posibilidad de detectar predictores de respuesta a la olanzapina en pacientes con trastornos de conducta.
- La muestra conseguida fue de 23 adolescentes de edades comprendidas entre los 13 a 17 años (16 niños y 7 mujeres).
- Todos los pacientes recibían al mismo tiempo tratamiento no farmacológico (psicoterapia, terapia familiar o tratamiento grupal en hospital de día).
- RESULTADOS:
 - Se encontró mejoría estadísticamente significativa en el 60,9%.
 - La dosis empleada fue de 5 a 20 mg/día.
 - El incremento de peso fue de 4.6 +/- 3 kg.
 - El predictor de respuesta positiva fueron los pacientes agresividad impulsiva – afectiva frente a la agresividad controlada y predatoria.
 - La edad de presentación del trastorno de conducta no condicionó el tipo de respuesta.

▪ **QUETIAPINA:**

1. La quetiapina presenta una afinidad mayor por los receptores serotonina (5HT₂) que por los receptores de dopamina D₁ y D₂. Igualmente muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α₁, y menor afinidad por los receptores adrenérgicos α₂, y muy escasa afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores benzodiazepínicos. Citaremos dos trabajos:

a. **BARZMAN y cols (2006):**

- El objetivo planteado era valorar la eficacia de la quetiapina frente al valproico en pacientes con trastorno bipolar que presentaban agresividad y trastornos de conducta comórbidos.
- La muestra estaba constituida por 33 pacientes adolescentes y fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: grupo quetiapina con dosis entre 400-600 mg/día y grupo valproato con niveles séricos de 80-120 µg/mL. El tratamiento se mantuvo durante 28 días a doble ciego, aunque la duración total fue de 15.8 semanas.
- Las características de la muestra son las siguientes (ver tabla):
- RESULTADOS:
 - Las mejorías encontradas se produjeron durante la fase inicial y se mantuvieron de forma estables durante todo el ensayo.
 - Las mejorías encontradas se produjeron tanto con el valproico como con la quetiapina sin diferencias entre ellos.
 - Los efectos secundarios más frecuentes, fueron: sedación, molestias gastrointestinales, cefaleas. Ningún caso abandonó el ensayo debido a los efectos secundarios.
 - Esta es la primera investigación que valora el efecto de la quetiapina en el control de la agresividad en pacientes psiquiátricos.
 - Sin embargo, presenta serias limitaciones metodológicas: la muestra es excesivamente pequeña y los instrumentos de evaluación no fueron los más apropiados para evaluar el comportamiento perturbador ni los problemas de conducta.

Clinical characteristic	Number (%) divalproex group (n = 16)	Number (%) quetiapine group (n = 17)
Gender		
Female	10 (63)	11 (65)
Male	6 (38)	6 (35)
		$\chi^2 = 0.017, p = 0.9$
Age (mean ± SD)	15.4 ± 1.1	15.1 ± 1.8
Race		
White	13 (81)	12 (70)
African American	2 (13)	4 (24)
Other	1 (6)	1 (6)
		$\chi^2 = 2.68, p = 0.44$
Weight (pounds) (mean ± SD)	145 ± 41.8	143 ± 32
BMI (mean ± SD)	23.8 ± 5.4	24.8 ± 5.4
Conduct disorder ^a	6 (38)	7 (41)
ODD ^b	11 (69)	13 (77)
ADHD ^c	5 (31)	6 (35)

PANSS EC = Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component; SD = standard deviation; BMI = body mass index; ODD = oppositional defiant disorder; ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.

^a $\chi^2 = 0.05, p = 0.83.$
^b $\chi^2 = 0.25, p = 0.62.$
^c $\chi^2 = 0.06, p = 0.81.$

b. **FINDLING y cols (2007):**

- Es el primer trabajo que evalúa específicamente el efecto terapéutico y la seguridad de la quetiapina a largo plazo (18 semanas) en los trastornos de conducta en niños (6-12 años).
- Previamente estuvieron 8 semanas en tratamiento con quetiapina (basal).
- Muestra pequeña (9 pacientes) (edad media: 8.9 años)
- RESULTADOS:
 - Las mejorías encontradas se produjeron durante la fase inicial y se mantuvieron de forma estables durante todo el ensayo.
 - Los nueve pacientes estaban con otras medicaciones (estimulantes) lo que dificulta el análisis de resultados.
 - Los resultados de este estudio indican que la quetiapina puede resultar eficaz para el tratamiento de los trastornos de conducta, aunque el ensayo muestra importantes limitaciones...
 - No hubo cambios en el EEG.
 - No parece contraindicado el que los pacientes estén tomando estimulantes
 - El incremento de peso fue moderado (0.5 Kg en la semana 14) excepto para un paciente que se incrementó en 9.5kg.
 - Los efectos secundarios con una frecuencia mayor al 20% fueron: fatiga (44.4%), congestión nasal (44.4%), cefaleas (33.3%), náuseas (22.2%), vómitos (22.2%), aumento del apetito (22.2%), gastralgias (22.2%).

FICHA – 4: ADRENÉRGICOS: CLONIDINA

1. Es un alfa-2 adrenérgico que en principio podría tener efectos terapéuticos en los trastornos de conducta. Sin embargo solo hemos encontrado un estudio específicamente en este problema psiquiátrico.

c. **KEMPH y cols (1993):**

- Estudian una muestra de 17 niños de edad media 10.1 años y un rango de edad de 5-15 años).
- Encontraron un efecto terapéutico significativo sobre las conductas agresivas.
- Las dosis empleadas fueron de 0.15-0.4 mg/día.
- En 15 de los 17 pacientes hubo una reducción significativa de la agresividad y se correlacionaba con un aumento del GABA.
- Lo interesante de este trabajo podría referirse al rol del GABA en las conductas agresivas.
- Como efecto secundario más importante fue la sedación al comienzo del tratamiento.

FICHA – 5: PSICOESTIMULANTES

1. A diferencia de los neurolépticos, los psicoestimulantes mejoran las funciones ejecutivas.
2. Su acción sobre la neurotransmisión cerebral se realiza sobre la dopamina, aunque también en menor grado sobre la noradrenalina y serotonina, incrementando su disponibilidad.
3. Existe una amplia bibliografía al respecto, aunque nosotros comenzamos por el meta-análisis de **CONNOR y cols (2002)**, debido a que resumen de forma magistral lo publicado hasta esa fecha:

o **METODOLOGÍA:**

a. Los criterios de inclusión de los trabajos fueron:

- Presentar criterios cuantitativos sobre los efectos de los psicoestimulantes de forma independiente respecto a los trastornos de conducta en el contexto del TDAH.
- Publicados en revista con evaluadores externos.
- Utilización del placebo o bien estudios cruzados o grupos paralelos.
- Edad media inferior a 18 años.
- Utilización de escalas o método de observación para la evaluación de la agresividad en los pacientes con TDAH.

b. Los criterios de exclusión fueron:

- Trabajos que solo incluyan evaluación de sus efectos sobre los síntomas TDAH.
- Estudios abiertos (no controlados), descripción de casos, o artículos de revisión.

c. Definiciones operativas:

- De 200 trabajos, solo 28 estudios cumplían criterios de inclusión.
-

- Las conductas agresivas fueron clasificadas en AGRESIÓN MANIFIESTA Y AGRESIVIDAD ENCUBIERTA.. LA AGRESIVIDAD MANIFIESTA fue definida como aquella que resultaba de confrontaciones directas con el medio: agresiones físicas, verbales, conductas oposicionistas y desafiantes, agresión a los demás, conductas explosivas con destrucción de la propiedad, hostilidad e irritabilidad. COMO CONDUCTA ENCUBIERTA se entiende como aquella que es furtiva, robos, delincuencia, vandalismo e incendios.
- d. La calidad de los estudios se valoró de la siguiente forma:
 - Puntuación de 0 o 1, según:
 - Utilización de instrumentos fiables y válidos en la evaluación de la agresividad.
 - Presencia de periodos libres de medicación anteriores al estudio.
 - Randomización de los sujetos.
- e. TABLA CON LAS CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS :

TABLE 1
Descriptive Characteristics of 28 Studies Examining the Effects of Stimulant Treatment on Aggression in Children

Study	Quality Rating ^a	Sample Size ^b	Primary Diagnosis	Comorbid Diagnoses	Mean Age (yr)	Percent Male In Sample	Drug Type	Dose (mg/day)	Duration (days)
Aman et al., 1991	6	30	MR	ADHD, CD	10.0	83	MPH	13.35	21
Aman et al., 1997	6	30	MR	ADHD, CD, ODD	7.7	73	MPH	25.94	14
Amery et al., 1984	6	10	ADHD	—	9.6	100	AMPH	25.80	14
Arnold et al., 1972	6	11	ADHD	—	8.8	91	AMPH	30.10	21
Arnold et al., 1976	6	31	ADHD	CD	8.0	84	AMPH	28.00	28
Barkley et al., 1989	5	71	ADHD	—	8.2	85	MPH	23.75	9
Barrickman et al., 1995	6	15	ADHD	CD, ODD	11.8	80	MPH	31.00	42
Bostic et al., 2000	5	21	ADHD	CD, ODD	14.1	86	PEM	181.10	28
Bukstein and Kolko, 1998	6	18	ADHD	CD, ODD	9.4	78	MPH	14.00	7
Gadow et al., 1990	6	10	ADHD	CD, ODD	8.9	100	MPH	50.00	14
Hinshaw et al., 1984	6	10	ADHD	—	10.5	100	MPH	9.64	21
Hinshaw et al., 1989a	6	24	ADHD	ODD	9.2	100	MPH	17.90	3
Hinshaw et al., 1989b	5	25	ADHD	CD, ODD	9.1	100	MPH	18.00	5
Hinshaw et al., 1992	5	22	ADHD	CD, ODD	9.3	100	MPH	11.25	1
Kaplan et al., 1990	5	6	CD	ADHD, ODD	14.4	100	MPH	30.00	21
Klein, et al., 1997	7	32	CD	ADHD	10.2	88	MPH	41.30	35
Klorman et al., 1988	6	43	ADHD	—	8.3	88	MPH	16.64	14
Kolko et al., 1999	6	16	ADHD	CD, ODD	9.6	100	MPH	21.00	6
Murphy et al., 1992	5	26	ADHD	CD	8.0	100	MPH	7.50	7
Pelham et al., 1985	5	29	ADHD	CD	8.4	83	MPH	17.54	7
Pelham et al., 1987	5	13	ADHD	CD, ODD	8.8	100	MPH	20.00	7
Pelham et al., 1989	6	12	ADHD	CD, ODD	9.3	0	MPH	9.50	7
Pelham et al., 1990	6	22	ADHD	CD, ODD	10.4	100	AMPH	10.00	5
Pelham et al., 1991	6	20	ADHD	—	8.7	100	MPH	7.50	1
Pelham et al., 1995	6	28	ADHD	—	8.8	79	PEM	109.20	7
Pelham et al., 1999	6	25	ADHD	CD, ODD	9.6	84	AMPH	24.80	4
Smith et al., 1998	6	46	ADHD	CD, ODD	13.8	89	MPH	60.00	6
Taylor et al., 1987	6	37	ADHD	CD	8.5	100	MPH	20.00	21

Note: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; CD = conduct disorder; MR = mental retardation; ODD = oppositional defiant disorder; AMPH = amphetamine; MPH = methylphenidate; PEM = pemoline.
^a Quality rating is out of a maximum of 7 points.
^b Sample size is defined as the number of subjects completing stimulant treatment.

J AM ACAD CHILD ADOLESC PSYCHIATRY 41:3 MARCH 2002

255

- o RESULTADOS Y COMENTARIOS:
 - a. El resultado principal de este meta-análisis es que los psicoestimulantes presentan unos efectos terapéuticos evidentes sobre la agresividad en el contexto del TDAH, independientemente de su efecto sobre los síntomas diana del mismo.
 - b. El efecto es mayor sobre la agresividad manifiesta que sobre la encubierta (tamaño del efecto 0.84 y 0.69, respectivamente).
 - c. Este efecto es el mismo que para los síntomas diana del TDAH. Este resultado está en consonancia con el de otras investigaciones que afirman que los psicoestimulantes son eficaces en los trastornos de conducta con y sin TDAH.
 - d. La mejoría sobre los trastornos de conducta es independiente de la que se produce sobre los síntomas del TDAH y de la gravedad de éste.
 - e. Los autores se decanta sobre la posibilidad de que los TC+TDAH sean un subtipo de TDAH más resistente al tratamiento.
 - f. El psicoestimulante que parece que mejor efecto terapéutico presenta es el metilfenidato.
 - g. La edad parece ser importante respecto al efecto terapéutico sobre la agresividad, siendo mejor en los pacientes de mayor edad. Una de las razones podría ser que el mecanismo de acción sobre la

agresión fura mejor entre pacientes mayores.

- h. Otro aspecto importante, y en consonancia con otras investigaciones, es le menor efecto terapéutico en paciente con TDAH y retraso mental. Igualmente presentaron mayor número de efectos secundarios.
- i. No se encontraron diferencias entre ambos sexos.

4. HAZELL y col (2003):

- Estudiaron la asociación de metilfenidato y clonidina en pacientes con TDAH y trastornos de conducta.
- Estudio doble ciego y aleatorizado, durante seis semanas en una muestra de 37 pacientes con medicación frente a 29 con placebo.
- Encontraron una mejoría significativa de los problemas de conducta frente al placebo.
- El efecto secundario más frecuente y transitorio fue la sedación.
- Los efectos secundarios del metilfenidato fueron menores con la asociación de clonidina.

FICHA -6: EUTÍMICOS

- ✓ Aunque no sea apropiado desde el punto de vista farmacológico hemos incluido aquí a los antiepilépticos valproico y carbamacepina.

1. LITIO:

- Cada vez son menos frecuentes los trabajos sobre el litio y su indicación en los trastornos de conducta. De hecho, no hemos encontrado ninguno en pub-med después de 2000.
- Aunque su mecanismo de acción no esta totalmente aclarado, parece que su acción antiagresiva se ejerce sobre el sistema serotoninérgico.
- A pesar de las expectativas, los resultados de **siete ensayos controlados** dan unos resultados variables: tres con resultados positivos, uno con resultados inciertos y tres con resultados terapéuticos negativos.
- De otra parte, los efectos secundarios son importantes y condicionan de forma negativa la adherencia al tratamiento. Éstos son:
 - Incremento de peso.
 - Acné.
 - Trastornos gastrointestinales.
 - Poliuria-polidipsia, temblores.
 - Hipotiroidismo.
- A pesar de ello hay autores que lo consideran una opción terapéutica, especialmente cuando los trastornos de conducta se presenta el trastorno bipolar.

2. VALPROATO SÓDICO:

- ✓ Su mecanismo de acción es desconocido, aunque parece que la acción sobre la conducta se debe al hecho de que aumenta el turn-over del GABA y potencia las funciones GABAérgicas inhibitoras. Igualmente, bloquea la actividad de ciertos receptores al glutamato (tipo NMDA) y atenúa la actividad de la proteína kinasa C.
 - **DONOVAN y col (2000):**
 - Se trata de un diseño cruzado con una duración de seis semanas cada fase utilizando valproico frente a placebo.
 - Se estudiaron el efecto terapéutico en una muestra de 20 pacientes de edades comprendidas entre los 10 y 18 años y una edad media de 13.8 años. La dosis era de 750 a 1500 mg/día con una tasa plasmática media de unos 82,2 mg/ml.
 - Durante la primera fase 8 de cada 10 pacientes respondió de forma satisfactoria al valproico y ninguno con el placebo.
 - En la segunda fase solo continuaron el tratamiento 15 pacientes respondiendo satisfactoriamente 12 pacientes lo que significa el 80%.
 - Solo se presentó un efecto secundario importante: el incremento del apetito.
 - **STEINER y col (2003):**
 - Estudio aleatorizado y controlado (doble ciego).
 - Estudian 58 pacientes (edad media: 16 años) con el objetivo de valorar la respuesta a dosis bajas (250 mg/día) frente a dosis altas de valproico (1000mg/día).
 - Los resultados se relacionaban con la dosis administrada: Así se observó que respondieron el 58% de los pacientes con dosis elevadas respecto al 8% con dosis bajas.

- Las mejorías encontradas fueron: mejoría sobre la impulsividad, del autocontrol y menor número de recidivas.
- **SAXENA y col (2005):**
- Realizan un análisis del impacto que los trastornos comórbidos y de personalidad ejercería (predictores de respuesta) sobre la probabilidad de respuesta al tratamiento con valproico en una muestra 61 pacientes de los que completaron el estudio 58.
- Se asignaron aleatoriamente a dos grupos: con dosis bajas o dosis altas de valproato durante siete semanas.
- LOS RESULTADOS se evaluaron como buena mejoría / muy buena y fueron:
 - Los niveles plasmáticos y la inmadurez afectiva fueron predictores de buena respuesta.
 - La resistencia/oposición y otros trastornos psicopatológicos fueron predictores de mala respuesta. El estrés no modificó la respuesta.
 - Concluyen que, a pesar de la muestra reducida, se detectaron predictores de respuesta y que estos resultados apoyaría el Modelo de Kindling-reforzado reactiva/afectiva/defensiva/impulsivamente de la agresión.

3. CARBAMAZEPINA:

- ✓ El efecto terapéutico parece radicar sobre su acción, a saber, la carbamacepina inhibe la producción de AMP – cíclico.
- ✓ Aunque en un primer estudio abierto los resultados fueron positivos, en un ensayo posterior doble-ciego frente a placebo, no se encontraron diferencias (CUEVA y col, 1996).
- ✓ **Consideraciones generales:**
 - Los efectos secundarios más frecuente encontrados con el valproico fueron:
 - Molestias gastrointestinales que mejoran con la ingesta.
 - Diarreas.
 - Sedación.
 - Rash cutáneo.
 - Hepatotoxicidad y pancreatitis.
 - Síndrome de ovario poliquístico.
 - Secreción inapropiada de hormona antidiurética.
 - Hiponatremia.
 - Trombocitopenia.
 - Cuando aparece un rash cutáneo inmunoalérgico hay que tener presente la eventualidad de un posible Síndrome de Steven-Johnson.
 - Contraindicado durante el embarazo (ojo adolescentes).
 - Donde mejor efecto terapéutico se presenta es cuando los problemas de conducta están asociados a un trastorno bipolar.

FICHA – 7: SEROTONINÉRGICOS:

- ✓ Debido al conocimiento neurobiológico que desempeña la serotonina en la agresividad y el control de la impulsividad, se han realizado algunas investigaciones, tanto con los ISRS (trazodona, citalopram) como con el agonista buspirona.
- **ZUBIETA y col (1992):**
 - Estudio abierto durante varios meses (entre tres y nueve) **con trazodona** en 22 niños (dosis entre 100 y 800 mg/día) con trastornos de conducta.
 - Según los padres las mejorías fueron notables en 2/3 de los casos., principalmente en agresividad e impulsividad.
 - Los síntomas que más mejoraron fueron la crueldad hacia personas y animales, destrucción deliberada de bienes.
 - Respecto a la tolerancia fue buena, aunque dos pacientes tuvieron que abandonar el estudio: uno por hipotensión ortostática y otro por erecciones dolorosas.
- **ARMENTEROS y col (2002):**
 - Estudiaron el **citalopram** en un estudio abierto en 12 pacientes (7-15 años) durante seis semanas.
 - Presentaban comportamientos agresivos e impulsivos con el diagnóstico de trastorno de conducta.

- La dosis fue de 20 a 40 mg/día.
 - Disminuyeron las puntuaciones en agresividad e impulsividad.
 - Los efectos secundarios fueron sedación, cefaleas y pesadillas.
 - **RIGGS y col (1998):**
 - Utilizaron durante cinco semanas en una muestra de 13 niños con edades comprendidas entre los 14 y 17 años.
 - Los diagnósticos fueron de TDAH asociado a trastorno de conducta y abuso de sustancias.
 - Según los autores mejoró la hiperactividad, la agresividad y el abuso de sustancias, aunque estos resultados no han podido ser confirmados.
-

FICHA – 8: BETAADRENÉRGICOS:

- ✓ Solo existen algunos estudios abiertos con el propanolol. En ellos se puso de manifiesto mejorías incluso en pacientes neurológicos con trastornos de conducta.
 - ✓ Sin embargo, y a pesar de ello, no se ha continuado con las investigaciones.
-

FICHA – 9: BIBLIOGRAFÍA (SE ADJUNTARÁ EN BREVE).