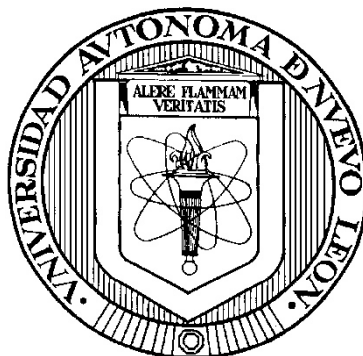


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**CLOZAPINA VS. RISPERIDONA EN EL MANEJO DE LA AGRESIVIDAD  
DEL TRASTORNO DE CONDUCTA**

**Por:**

**M.C.P. MYRTHALA JUÁREZ TREVIÑO**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
DOCTORA EN MEDICINA**

**Abril 2018**

**“CLOZAPINA VS. RISPERIDONA EN EL MANEJO DE LA AGRESIVIDAD  
DEL TRASTORNO DE CONDUCTA”**

Aprobación de la tesis:

---

Dra. med. Rosalinda Sepúlveda Sepúlveda  
Directora de Tesis

---

Dra. med. Lilia Marytza Leal Isida  
Co-directora de Tesis

---

Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado  
Miembro de la comisión de Tesis

---

Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos  
Miembro de la comisión de Tesis

---

Dra. med. Lourdes Garza Ocañas  
Miembro de la comisión de Tesis

---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Sudirector de Estudios de Postgrado

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco de todo corazón a las personas que colaboraron conmigo para la realización de esta tesis, destacadamente el *Dr. Roberto Francisco Reyna Garza*, Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Regional Materno-Infantil de Alta Especialidad por todo el apoyo brindado desde el momento en que le expuse mi inquietud de realizar el Doctorado.

A mi compañera y amiga *Lic. Olga Margarita de Osio Rodríguez* por su generosidad, laboriosidad, ideas y tiempo empleado para el desarrollo del trabajo.

A la *Lic. Jakeline Ortega V.*, psicóloga del Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil del Hospital Regional Materno-Infantil de Alta Especialidad.

A la *Lic. Laura Moya Quintanilla*, Jefa de Enfermeras de la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Regional Materno-Infantil de Alta Especialidad.

A la *Srita. Minerva Martínez Buentello*, enfermera encargada de la toma de electroencefalogramas.

A la *Srita. Lucía Minerva González Juárez*, estudiante de Ingeniería quien fungió como administradora en el desarrollo del ensayo clínico.

Al *Dr. Antonio Costilla Esquivel*, por su asesoría en el análisis estadístico de los resultados y en la redacción del artículo.

A los *Miembros de la Comisión de Tesis* por sus pedagógicas y estimulantes observaciones.

Y a los pacientes participantes quienes depositaron su confianza en el desarrollo de esta investigación colaborando así a la ampliación de conocimientos médicos sobre el manejo de tan inquietante problema.

## DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi familia:

A mis padres quienes me dieron la educación, los medios y el anhelo necesarios para llegar hasta aquí.

A mis hermanos, de quienes he recibido su apoyo incondicional como compañeros de fórmula en mis momentos de flaqueza.

Y sobre todo a mis hijas, *Myrthala y Lucía González*, quienes han sido mi inspiración y el literal motivo de mi existencia.

Dios los bendiga a todos siempre.

# TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
CAPÍTULO I	
1. RESUMEN .....	1
CAPÍTULO II	
2. INTRODUCCIÓN	
2.1. Antecedentes Generales .....	3
2.2. Epidemiología .....	4
2.3. Factores de Riesgo .....	4
2.4. Tratamiento Farmacológico de la Agresividad .....	6
2.5. Perfil de la Clozapina .....	7
2.6. Perfil de la Risperidona .....	10
2.7. Importancia del estudio .....	12
2.8. Originalidad del estudio .....	13
2.9. Justificación del estudio .....	14
CAPÍTULO III	
3. HIPÓTESIS .....	15
CAPÍTULO IV	
4. OBJETIVOS	
4.1. Objetivo General .....	16
4.2. Objetivos Específicos .....	16
CAPÍTULO V	
5. SUJETOS Y MÉTODOS	
5.1. Sujetos	
5.1.1. Criterios de inclusión .....	17
5.1.2. Criterios de exclusión .....	18
5.1.3. Criterios de eliminación .....	19
5.2. Instrumentos de evaluación empleados	
5.2.1. Tests y escalas .....	20
5.2.2. Exámenes paraclínicos .....	21
5.3. Métodos .....	22
5.4. Análisis Estadístico .....	24

5.5. Aspectos Éticos .....	25
5.6. Personal Profesional .....	26
5.7. Recursos Materiales .....	27
5.8. Financiamiento .....	27

## CAPÍTULO VI

### 6. RESULTADOS

6.1. Características Demográficas .....	28
6.2. Medidas Primarias	
6.2.1. MOAS	
6.2.1.1. Resultados intragrupos .....	31
6.2.1.2. Resultados entre grupos .....	33
6.2.2. CBCL-E	
6.2.2.1. Resultados intragrupos .....	33
6.2.2.2. Resultados entre grupos .....	33
6.3. Medidas Secundarias	
6.3.1. Subescala Agresividad	
6.3.1.1. Resultados intragrupos .....	33
6.3.1.2. Resultados entre grupos .....	34
6.3.2. Subescala Hiperactividad	
6.3.2.1. Resultados intragrupos .....	34
6.3.2.2. Resultados entre grupos .....	34
6.3.3. Subescala Delincuencia	
6.3.3.1. Resultados intragrupos .....	34
6.3.3.2. Resultados entre grupos .....	35
6.3.4. CBCL-I	
6.3.4.1. Resultados intragrupos .....	35
6.3.4.2. Resultados entre grupos .....	35
6.3.5. CGAS	
6.3.5.1. Resultados intragrupos .....	35
6.3.5.2. Resultados entre grupos .....	36
6.4. Efectos Adversos	36
6.5. Exámenes de laboratorio	
6.5.1. Resultados intragrupos .....	37
6.5.2. Resultados entre grupos .....	38
6.6. Peso, Talla y Signos Vitales .....	39

CAPÍTULO VII	
7. DISCUSIÓN .....	40
CAPÍTULO VIII	
8. CONCLUSIONES .....	43
CAPÍTULO IX	
9. BIBLIOGRAFÍA .....	44
CAPÍTULO X	
10. ANEXOS .....	53
10.1. Cuestionarios	
Modified Overt Aggression Scale.- MOAS .....	54
Child Behavior Check List.- CBCL 4-16 .....	55
Child Global Assessment Scale.- CGAS .....	60
Barnes Akathisia Rating Scale.- BARS .....	62
Simpson-Angus Scale.- SAS .....	63
10.2. Cartas de consentimiento/asentimiento informados .....	64
Consentimiento Informado .....	65
Asentimiento Informado para menores de 12 años .....	72
Asentimiento Informado para menores entre 12 y 14 años .	74
Asentimiento Informado para menores entre 14 y 18 años .	77
10.3 Chart	81

## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Dosis de metilfenidato permitidas al momento de la aleatorización y durante el ensayo en pacientes con TDAH previamente tratados . . . . .	22
2. Características demográficas y cifras basales . . . . .	29
3. Comorbilidad al momento de la aleatorización . . . . .	31
4. Estadística descriptiva basal y final después de 16 semanas de tratamiento con clozapina o risperidona dentro y entre los grupos . . . . .	32
5. Incidencia de eventos adversos observados en los pacientes durante el curso del tratamiento . . . . .	36
6. Comparación del comportamiento de los signos vitales entre grupos . . . . .	39

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Estructura química de la clozapina y de las benzodiazepinas . . . . .	7
2. Dibujo esquemático de receptores sobre los cuales actúa la clozapina . . . . .	8
3. Estructura química de la risperidona y del haloperidol . . . . .	11
4. Dibujo esquemático de receptores sobre los cuales actúa la risperidona . . . . .	11
5. Diagrama de reclutamiento de sujetos durante el estudio . . . . .	28



## LISTA DE ABREVIATURAS

**BARS:** Barnes Akathisia Rating Scale

**BH:** Biometría hemática

**CBCL:** Child Behavior Checklist

**CBCL-E:** Child Behavior Checklist Externalization Factors

**CBCL-I:** Child Behavior Checklist Internalization Factors

**CGAS:** Child Global Assessment Scale

**DE:** desviación estándar

**DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> edition

Text Revised

**FDA:** U.S. Food and Drug Administration

**MINI-Kid:** MINI International Neuropsychiatric Interview for Kids

**MOAS:** Modified Overt Aggression Scale

**PB:** Perfil Bioquímico

**RIAS:** Reynolds Intellectual Assessment Scale

**SAS:** Simpson-Angus Scale

**TC:** Trastorno de Conducta

**TDAH:** Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

**TOD:** Trastorno Oposicionista Desafiante

## CAPÍTULO I

### RESUMEN

*Objetivo:* Evaluar la eficacia de la clozapina en el tratamiento de la agresión del trastorno de conducta en niños y adolescentes en comparación con la risperidona.

*Método:* Veinticuatro jóvenes entre 6 y 16 años de edad con trastorno de conducta fueron aleatorizados en un estudio prospectivo, doble ciego en dos grupos que recibieron Clozapina o Risperidona por 16 semanas. La Escala de Agresión Abierta Modificada (MOAS.- Modified Overt Aggression Scale) y los Factores de Externalización del Cuestionario de Comportamiento Infantil para la edad de 4 a 16 años (CBCL-E.- Child Behavior Checklist/4-16 Externalization Factors) fueron usados para determinar el efecto de los fármacos como medidas primarias. Medidas secundarias utilizadas para medir tal efecto fueron los Factores de Internalización del Cuestionario de Comportamiento Infantil para la edad de 4 a 16 años (CBCL-I.- Child Behavior Checklist/4-16 Internalization Factors), la Escala de Evaluación Global Infantil (CGAS.- Child Global Assessment Scale). La Escala de Acatisia de Barnes (BARS.- Barnes Akathisia Rating Scale) y la Escala de Acatisia de Simpson-Angus (SAS.- Simpson-Angus Scale) fueron utilizadas para evaluar efectos secundarios de los antipsicóticos.

*Resultados:* Ambos fármacos fueron efectivos de acuerdo a los puntajes obtenidos en las escalas utilizadas como medidas primarias, así como en la

mayoría de las medidas secundarias (la diferencia intragrupal con Risperidona no fue estadísticamente significativa en el puntaje del CGAS). Clozapina mostró mayor efectividad que Risperidona en el CBCL-E, la subescala de Delincuencia y la CGAS ( $p= 0.039$ ,  $p= 0.010$ ,  $p= 0.021$  respectivamente). Dos sujetos del grupo con Clozapina fueron excluidos debido a disminución de más del 40% en la cuenta sérica de neutrófilos a la semana 4 de tratamiento.

*Conclusiones:* Tanto Clozapina como Risperidona son efectivas en el tratamiento de la agresión en niños y adolescentes con trastorno de conducta. Clozapina mostró ser más efectiva que Risperidona en los Factores de Externalización del Cuestionario de Comportamiento Infantil (CBCL-E), la subescala Delincuencia y la Escala de Evaluación Global Infantil (CGAS). Mayor fortaleza en la eficacia de Clozapina deberá ser estudiada en muestras más grandes de pacientes usando estudios farmacogenómicos. Es necesario monitorear la cuenta de glóbulos blancos durante la prescripción de Clozapina.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

#### 2.1. *Antecedentes Generales*

Los trastornos disruptivos de conducta son caracterizados por actitudes negativas, desafiantes y agresivas que persisten a lo largo del tiempo a pesar de las consecuencias.

Existen 2 tipos de trastornos disruptivos de la conducta: uno es el trastorno oposicionista desafiante (TOD) y otro es el trastorno de conducta (TC) o disocial. El signo más importante de los niños con TC es que no tienen respeto o no les importan los derechos o sentimientos de las otras personas; amenazan, pelean, son crueles físicamente con las personas y/o animales, roban, forzan actividades sexuales, destruyen, mienten, no acatan órdenes, no cumplen con sus obligaciones. En el TOD los chicos muestran sus inconformidades y protestas con berrinches y mal humor, pero no trasgreden límites ni físicos ni de propiedades de otros<sup>1</sup>.

Los trastornos disruptivos de conducta preceden con frecuencia al trastorno antisocial de personalidad, abuso de sustancias y delincuencia. La agresividad y problemas de conducta severos se relacionan con dificultades en el desarrollo personal, familiar, académico y social del individuo<sup>2</sup>. Estos son frecuentes motivos de consulta en psiquiatría infantil<sup>3</sup>. El tratamiento

temprano de los componentes agresivos de estos trastornos implica un mejor pronóstico al ser atendidos<sup>4</sup>.

## **2.2. Epidemiología**

De acuerdo a un meta-análisis realizado en el 2015 sobre la prevalencia de los trastornos mentales en niños y adolescentes a nivel mundial, los trastornos disruptivos de conducta se presentan en el 5.7% de la población sin variantes significativas en función de la locación geográfica<sup>6</sup>. En México, la prevalencia de TC ha sido reportada entre el 6 y el 16% en varones y entre el 2 y el 9% en mujeres<sup>7</sup>.

## **2.3. Factores de riesgo**

Dayton y Malone en el 2017<sup>8</sup> publicaron una extensa revisión sobre los factores que influyen en el desarrollo de agresión física en los niños.

Identificaron diversos factores personales (biológicos) y contextuales (ambientales).

Dentro de los factores personales mencionan el temperamento, alteraciones en el neurodesarrollo y dificultad en la capacidad para regular emociones. La expresión de agresividad física es esperada de manera natural a partir del 8º - 12º mes de vida. Se presenta en aumento hasta los 2 años de edad para que después, en la medida en que el infante aprende a verbalizar

y enfrentar situaciones frustrantes a través del habla y otras conductas más adaptativas, disminuya alrededor de los 4 años de edad.

A lo largo del tiempo, las conductas y experiencias a las que el infante es sometido moldean al sistema nervioso central influyendo en el desarrollo neuronal del mismo. Y viceversa: alteraciones en el sistema nervioso central influyen en las conductas del niño<sup>8</sup>.

Dentro de los factores contextuales, en la familia pudieran encontrarse: creencias parentales alrededor del cómo debe ser el paternizaje (con/sin disciplina, apegado/negligente, estimulante/desalentador); presencia de violencia (en cualquiera de sus formas); tipo de relación padres-hijo(a) que obstaculice el aprendizaje de regulación emocional; utilización de patrones maladaptativos frente a situaciones adversas; y/o educación orientada hacia realizar acciones toscas o rudas por ser de género masculino.

En el contexto sociocultural, la agresividad pudiera corresponder a una conducta adaptativa. Los humanos tendemos a imitar lo que observamos y en lugares inhóspitos resulta ser incluso necesaria.

La presencia de los mencionados aspectos adversos en el cuidado temprano del niño pudiera dar origen al desarrollo de un apego desorganizado<sup>8</sup> que se caracteriza por falta de capacidad para enfrentar situaciones de estrés, comportamiento confuso o temerario; preámbulo de conductas evitativas, inestables y variantes futuras que explican la gran dificultad que se observa en los pacientes con trastorno de conducta para que se adhieran a sus tratamientos.

La ulterior presencia de comorbilidades tales como abuso de sustancias, trastornos depresivos, trastornos ansiosos así como promiscuidad sexual, participación en bandas delincuentes y personalidad antisocial son factores que empobrecen el pronóstico<sup>2</sup>.

#### **2.4. Tratamiento Farmacológico de Agresividad**

Distintos antipsicóticos atípicos han sido utilizados en forma no oficial (off-label) para manejar la conducta agresiva en trastornos de conducta: risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, clozapina, amisulprida, sertindol, ziprasidona, zotepina, paliperidona, asenapina e iloperidona<sup>2,9-17</sup>.

Pappadopulos et al. desarrollaron en el 2003 una serie de recomendaciones para tratar a jóvenes agresivos al usar antipsicóticos (TRAAY.- Treatment Recommendations for the Use of Antipsychotics for Aggressive Youth). Recomendaron se desarrollaran ensayos clínicos doble ciego para examinar la seguridad y eficacia de los antipsicóticos atípicos comparándolos unos a otros, entre otras estrategias para conocer más sobre este frecuente problema clínico<sup>9,10</sup>.

Un año después, Cheng Shanon et al. revisaron la literatura existente sobre el uso de antipsicóticos de la 2ª generación en niños y adolescentes. Identificaron 176 reportes incluidos 15 estudios controlados doble ciego, 58 abiertos (open-label), 18 revisiones retrospectivas y 85 series y reportes de casos. El 43% de ellos trataron sobre el uso de la risperidona, considerándola por ello el *gold-standard*. Encontraron evidencia sugestiva de que estos

antipsicóticos son eficaces en el tratamiento de psicosis, trastorno bipolar, trastornos pervasivos del desarrollo y trastorno de Tourette, así como ser potencialmente útiles en el retraso mental, el trastorno de conducta y casos graves de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)<sup>11</sup>.

## 2.5. Perfil de la Clozapina

La estructura química de la clozapina es parecida a la mostrada por las benzodiazepinas con núcleos bencénicos<sup>18</sup>. Es por ello que los efectos adversos esperados sean más en la línea de somnolencia que distonía de torsión como lo presentan en general los antipsicóticos típicos. (Figura 1)

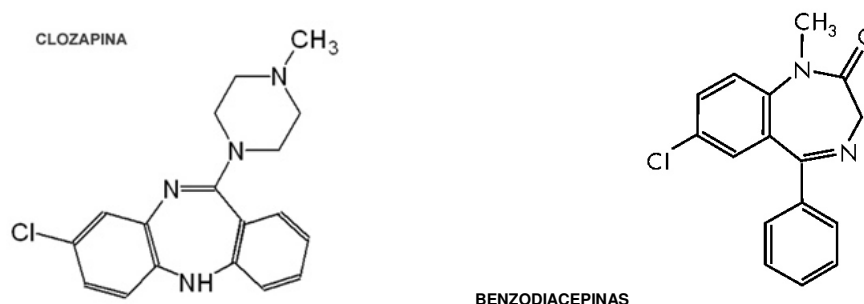


Figura 1. Estructura química de clozapina y benzodiazepinas

La Clozapina es el *gold-standard* en el tratamiento de la esquizofrenia resistente<sup>18</sup>.

Se ha encontrado que la Clozapina reduce la severidad clínica del trastorno de personalidad antisocial en adultos. A bajas dosis reduce la falta de control de impulsos, el coraje, la agresividad y la violencia<sup>19</sup>. Ha sido también usada en el manejo de la agresividad en esquizofrenia, trastorno bipolar resistente a tratamiento, trastorno explosivo intermitente, trastorno por



estrés postraumático, trastorno del espectro autista, trastorno de personalidad limítrofe, trastornos del aprendizaje, trastorno de conducta severo<sup>13,16,20-26</sup>.

Existe evidencia consistente de que la clozapina es más efectiva y controla más pronto la agresividad y los síntomas psicóticos que otros antipsicóticos en esquizofrenia, trastornos de personalidad, trastornos afectivos, abuso de sustancias, retraso mental, trastorno desintegrativo de la infancia y autismo<sup>21,24-28</sup> sin ocasionar aumento de la prolactina sérica ni disquinesia tardía debido a su perfil de unión con los neuroreceptores ya que presenta baja afinidad por receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos dando un tiempo estimado de unión-desunión de 15" aproximadamente, lo cual es más fisiológico que otros antipsicóticos que persisten unidos a los receptores por más tiempo<sup>29</sup>. La clozapina es un antagonista serotoninérgico 5HT<sub>2A</sub>/dopaminérgico D<sub>2</sub> con afinidad a múltiples receptores que permiten acciones antidepresivas (reduce riesgo suicida) y procognitivas aún a bajas dosis. Es considerada el antipsicótico atípico "prototípico" con el perfil farmacológico más complejo de todos<sup>18</sup>. (Figura 2)

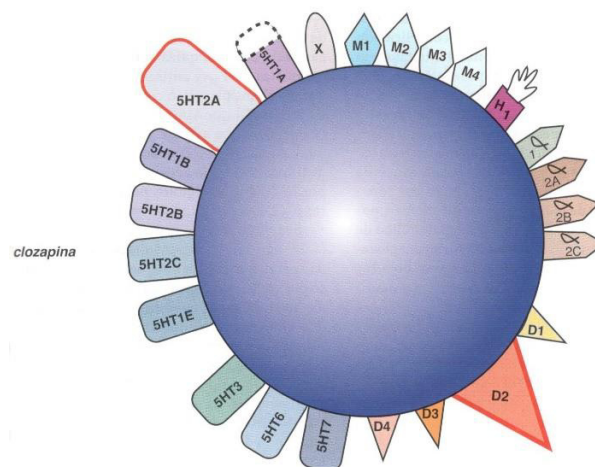


Figura 2. Dibujo esquemático de receptores sobre los que actúa la clozapina

Actúa en área mesolímbica y mesocortical, lo que conduce a menos síntomas extrapiramidales<sup>30</sup>.

Sin embargo, con frecuencia no es considerada para el tratamiento de conducta agresiva en el trastorno de conducta debido a la bien conocida toxicidad que ejerce sobre las células sanguíneas, aunque esto no es causa frecuente de suspensión de tratamiento<sup>31</sup>.

Teixeira et al. en el 2013 en Brasil, reportaron un estudio observacional, naturalístico abierto con una muestra de 7 muchachos entre los 10 y los 14 años de edad diagnosticados con trastorno de conducta tratados con Clozapina. A su conocimiento, no había reportes previos del uso de la Clozapina en el tratamiento de trastorno de conducta. En ese estudio no se reportaron efectos adversos significativos ni cambios en la cuenta sérica. La mejoría en los patrones de agresividad en 6 de los 7 pacientes con trastorno de conducta reforzó estudios previos donde la clozapina fue utilizada con éxito en el tratamiento de niños y adolescentes con conducta agresiva en esquizofrenia, retraso mental y autismo<sup>16,17,22,23</sup> sugiriendo que puede ser útil para reducir agresividad en general, no sólo a grupos diagnósticos específicos<sup>17</sup>. A dosis medias parece ofrecer beneficios clínicos a adolescentes con trastorno bipolar, trastorno explosivo intermitente y trastorno por estrés postraumático con indicación extra-oficial (*off-label*)<sup>20</sup>.

La incidencia de agranulocitosis inducida por clozapina no parece exceder a aquella ocasionada por antipsicóticos convencionales para los cuales la monitorización de la cuenta de glóbulos blancos no es requerida. Sin embargo, la vigilancia continua es necesaria de la misma forma en que lo es

para la clorpromazina, la quetiapina y la amisulprida como potenciales inductores de neutropenia<sup>31</sup>. Así también Nooijen et al. en un artículo de revisión, señalan que también han sido reportadas olanzapina, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, mirtazapina, valproato de sodio y misma risperidona<sup>32</sup>.

Tres son los posibles mecanismos por los cuales la neutropenia y/o agranulocitosis es inducida ante el uso de clozapina: respuesta inmunológica, apoptosis de neutrófilos y/o toxicidad directa contra el estroma de la médula espinal (ésta última demostrada sólo *in vitro*)<sup>32</sup>. Estos efectos adversos parecer ser debidos más a una instancia poligénica heredable que a toxicidad *per se*<sup>35</sup>.

Goza de la aprobación por la FDA para su uso en infantes sólo en esquizofrenia resistente<sup>28-30</sup>.

## **2.6. Perfil de la Risperidona**

La risperidona es uno de los antipsicóticos más estudiados en el tratamiento de la agresividad en niños y adolescentes con trastornos disruptivos de la conducta<sup>2,36-43</sup>. Existe evidencia que apoya su eficacia clínica para el tratamiento de conducta agresiva en jóvenes con trastorno oposicionista desafiante (TOD) y trastorno de conducta (TC) con o sin trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)<sup>2,5</sup>. Dos estudios retrospectivos de tratamiento a corto plazo con risperidona de depósito a bajas

dosis de jóvenes con trastorno de conducta demostraron su eficacia y seguridad<sup>44,45</sup>.

Su estructura química se asemeja a la del haloperidol, el antipsicótico típico por excelencia<sup>18</sup>. (Figura 3)

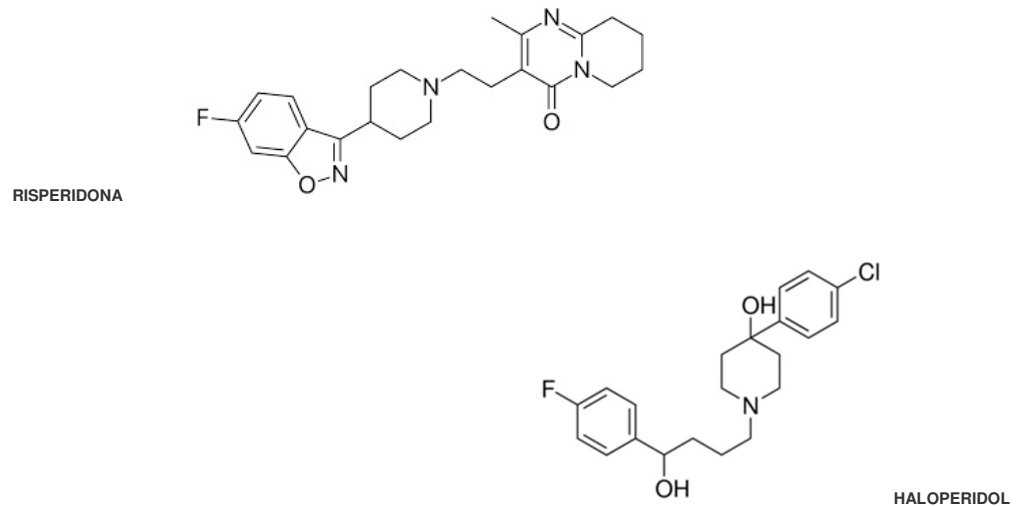


Figura 3. Estructura química de risperidona y haloperidol

Su alta afinidad por los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos disminuye la capacidad de neuroplasticidad y aumenta el riesgo de aparición de síntomas extrapiramidales ya que el enlace permanece hasta por 28'. Tiene un riesgo moderado de aumento de peso y dislipidemia<sup>18</sup>. (Figura 4)

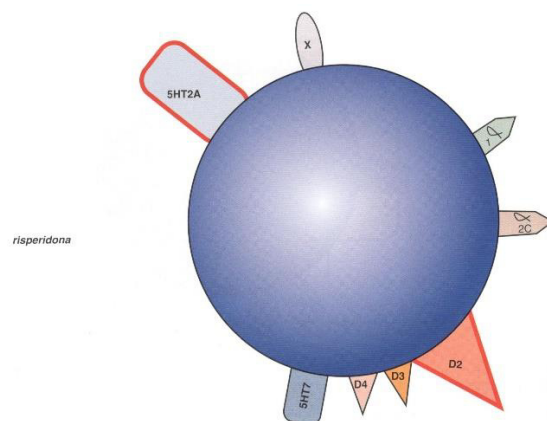


Figura 4. Dibujo esquemático de receptores sobre los que actúa la risperidona

Actúa sobre la vía estriatal (que promueve también la aparición de síntomas extrapiramidales); y produce hipoglutaminergia prefrontal (disminuyendo la capacidad cognitiva)<sup>29,30</sup>.

La risperidona está aprobada por la FDA para tratar la irritabilidad y agresividad en autismo, esquizofrenia y trastorno bipolar en menores de edad<sup>2</sup>.

## **2.7. *Importancia del estudio***

A mes y medio de haber comenzado este año (2018), sólo en EUA se han registrado 18 ataques a mano armada realizados por menores en distintas escuelas.

En Nuevo León se reportó el primer ataque a nivel nacional a mano armada realizado por un menor en enero de 2017.

Si bien no se puede generalizar ni tenemos conocimiento de los perfiles psicológicos de los perpetradores, sin duda se trató de jóvenes que no respetaban la integridad física de los otros y no hubo sido la única vez que agredieron a alguien. Desde que este es el síntoma patognomónico del trastorno de conducta (no respetar a los demás / lo ajeno) hace pensar que, probablemente, si hubieran sido atendidos psiquiátricamente con anterioridad, quizá los ataques hubieran sido menos.

De acuerdo a una encuesta realizada por la Secretaría de Salud de Nuevo León a través de la Dirección de Salud Mental y Adicciones a una

tercera parte de la población escolar que incluye los niveles preescolar, escolar y secundaria, 658 de los 332,533 encuestados muestran los síntomas propios de un trastorno de conducta. Esto significa que hasta ahora existen más de 600 menores identificados potenciales delincuentes tan sólo en nuestro estado<sup>46</sup>.

Si bien la etiología del trastorno de conducta es multifactorial y su atención implica el abordaje desde distintas disciplinas, conocer una mayor diversidad de medicamentos para el tratamiento de su componente agresivo-impulsivo amplía la cantidad de recursos de los que se puede echar mano, sobre todo si son más económicos de lo convencional, como es el caso de la clozapina.

## **2.8. Originalidad del estudio**

En la literatura no hay evidencia que muestre algún ensayo clínico doble ciego con clozapina en el tratamiento de la agresividad en trastorno de conducta en niños y adolescentes hasta ahora.

Existen pocos ensayos clínicos reportados. En 2015, Pringsheim et al. publicaron un meta-análisis donde encontraron 11 ensayos clínicos controlados con antipsicóticos aleatorizados con placebo para el tratamiento de jóvenes con TDAH, TOD y TC: cuatro estudiaron risperidona en jóvenes con coeficiente intelectual por debajo del promedio; 3 estudiaron risperidona en jóvenes con coeficiente intelectual promedio; 1 estudio evaluó la adherencia al tratamiento con risperidona incluyendo tanto coeficientes

intelectuales por debajo del promedio como coeficientes intelectuales promedio; 1 estudió quetiapina; 1 haloperidol; y 1 estudió tioridazina en jóvenes con coeficiente intelectual por debajo del promedio. Todos los estudios con risperidona reportaron una significativa mejoría en conducta disruptiva y agresiva (ocho). Tres estudios mostraron evidencia de baja calidad con respecto a su efecto sobre conducta agresiva debido al uso de instrumentos de medición no específicos para evaluar problemas de conducta<sup>5</sup>.

### **2.9. *Justificación del estudio***

Evaluar alternativas de tratamiento farmacológico en los trastornos de conducta con el fin de reducir la aparición de efectos colaterales reportados con el uso de otros antipsicóticos, disminuir la posibilidad de que se presenten futuras comorbilidades así como dar oportunidad de limitar el desarrollo psicológico de personalidad antisocial.

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS

H<sub>1</sub>:

La eficacia de la clozapina y la de la risperidona es igual en el manejo de la agresividad en niños con trastorno de conducta.

H<sub>0</sub>:

La eficacia de la clozapina y la de la risperidona es diferente en el manejo de la agresividad en niños con trastorno de conducta.



## CAPÍTULO IV

### OBJETIVOS

#### 4.1. *Objetivo General*

Comparar la eficacia de la clozapina vs. risperidona (*gold standard*) en el tratamiento de conducta agresiva en menores de 6 a 16 años de edad con diagnóstico de trastorno de conducta.

#### 4.2. *Objetivos específicos*

Evaluar el tamaño de la diferencia entre clozapina y risperidona pre y post tratamiento a través de clinimetría.

4.2.1. Medidas de eficacia primaria: MOAS y CBCL-E.

4.2.2. Medidas de eficacia secundaria: CBCL-I; subescalas de Agresión, Hiperactividad y Delincuencia; y CGAS.

4.2.3. Evaluación de efectos adversos: BARS y SAS.

## CAPÍTULO V

### SUJETOS Y MÉTODOS

#### 5.1. *Sujetos*

Pacientes con conducta agresiva identificados durante su visita clínica al área de Pediatría en el Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil en Guadalupe, N.L. (área metropolitana de Monterrey, N.L.) fueron invitados a ser valorados para su posible inclusión en este ensayo clínico. Sesenta y cinco sujetos con diagnóstico de trastorno de conducta de acuerdo al DSM-IV-TR<sup>1</sup> fueron evaluados en el periodo comprendido entre enero de 2014 y julio de 2015.

##### 5.1.1. *Criterios de inclusión*

- a) Edad entre 6 y 16 años
- b) Hombre o mujer
- c) Coeficiente intelectual  $\geq 70$
- d) BH y Perfil bioquímico dentro de límites normales
- e) Electroencefalograma sin alteraciones
- f) Mujeres con vida sexual activa no embarazadas que empleen algún método anticonceptivo
- g) Uso de psicoestimulantes como tratamiento para TDAH fue permitido siempre y cuando las dosis hubieron permanecido sin

cambios en las últimas 4 semanas previas a la selección con estabilidad de síntomas para TDAH.

- h) Los síntomas causan deterioro en el desempeño dentro de las áreas familiar, escolar, personal y/o social.

#### 5.1.2. *Criterios de exclusión*

- a) Pacientes que presenten sintomatología y/o antecedentes clínicos que coincidan con alguna enfermedad neurológica que pueda estar acompañada de agresividad:

- ◆ Crisis convulsivas
- ◆ Epilepsia de lóbulo temporal
- ◆ Epilepsia de lóbulo frontal
- ◆ Traumatismo craneoencefálico
- ◆ Accidente cerebrovascular
- ◆ Enfermedades infecciosas del SNC

- b) Antecedentes de esquizofrenia, trastorno bipolar u otro trastorno psicótico
- c) Sujetos que cumplan con los criterios diagnósticos del DSM-TR-IV para retraso mental y/o trastorno pervasivo del desarrollo (trastorno del espectro autista).
- d) Sujetos que cumplan con los criterios diagnósticos del DSM-TR-IV para uso, abuso, dependencia y/o abstinencia de sustancias psicoactivas o drogas.
- e) Mujeres embarazadas o amamantando.

- f) Uso de cualquier neuroléptico para control de cualquier cuadro clínico en las últimas 2 semanas previas a la aleatorización, incluidas clozapina y risperidona.
- g) Los siguientes resultados en análisis de laboratorio:
- ♦ Hemoglobina  $\leq 10$  g/dL
  - ♦ Leucocitos  $\leq 4,000/\text{mm}^3$
  - ♦ Neutrófilos valor absoluto  $\leq 1,500/\text{mm}^3$
  - ♦ Plaquetas  $\leq 150,000/\text{mm}^3$
  - ♦ Glicemia  $\geq 120$  mg/dL
- h) Padres/tutores con discapacidad física y/o mental para seguir instrucciones.

#### 5.1.3. *Criterios de eliminación*

- a) Sujetos que incurran en alguno de los criterios de exclusión citados durante el estudio.
- b) Sujetos cuyo apego al tratamiento sea menor al 80% (i.e., que falle en la toma del medicamento y/o asistencia a las consultas en  $\geq 20\%$  de las veces).
- c) Presencia de efectos adversos tales como convulsiones, disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos  $\geq 50\%$  de la basal, agranulocitosis, aumento de peso  $\geq 20\%$  de la cifra basal, hipersomnolencia incapacitante, miocarditis.

## 5.2. *Instrumentos de evaluación*

### 5.2.1. Tests y escalas contempladas en el estudio: (ANEXOS)

- ◆ Manual Estadístico de Trastornos Psiquiátricos, 4<sup>a</sup> Edición Revisada (DSM-IV-TR). Comprende los criterios diagnósticos de los trastornos psiquiátricos<sup>1</sup>.
- ◆ Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional para Niños y Adolescentes (MINI International Neuropsychiatric Interview for Kids, MINI-Kid). Aplica los criterios del DSM para detección de síndromes psiquiátricos comórbidos en menores de 18 años. Semi-estructurada llenada por el clínico<sup>47</sup>.
- ◆ Escala de Evaluación Intelectual de Reynolds (Reynolds Intellectual Assessment Scale, RIAS). Determina el Coeficiente Intelectual (CI) del sujeto<sup>48</sup>.
- ◆ Escala de Agresión Explícita Modificada (Modified Overt Aggression Scale, MOAS). Mide el nivel de conducta agresiva evidente. El puntaje va del 0 al 100. Los datos son obtenidos por entrevista semi-estructurada por el clínico<sup>49-51</sup>.
- ◆ Cuestionario de Comportamiento Infantil Versión para Padres (Child Behavior Checklist, CBCL). Autoaplicable por los padres del sujeto. Mide los factores de externalización (CBCL-E) e internalización (CBCL-I) de la conducta en los niños<sup>52</sup>.
- ◆ Escala de Impresión Clínica Global para Niños (Children's Global Assessment Scale, CGAS) la cual mide la funcionalidad en la actividad global del sujeto abarcando las esferas personal, social y

escolar siendo útil para seguir la evolución del progreso clínico en cuanto a severidad de los trastornos psiquiátricos. Su puntaje va del 0 al 100 determinado por apreciación clínica de la gravedad de los síntomas y el nivel de actividad del individuo<sup>53</sup>.

- ♦ Escala de Acatisia de Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS). Es la escala más utilizada en los estudios para valorar la acatisia inducida por fármacos. Consta de 4 ítems. Los primeros 3 se valoran del 0 al 3 y el cuarto es para calificar la gravedad total. Se puntúa del 0 al 5. Realizada por el clínico<sup>54</sup>.
- ♦ Escala de Acatisia de Simpson-Angus, versión breve (Simpson-Angus Scale, SAS) Consta de 6 ítems que valoran parkinsonismo, acatisia y distonía secundarios a la ingesta de antipsicóticos. Realizada por el clínico<sup>55</sup>.

#### 5.2.2. Exámenes paraclínicos empleados:

- ♦ Electroencefalograma. Para descartar la presencia de focos epileptógenos que interfirieran en el diagnóstico.
- ♦ Biometría hemática (BH). Para valorar criterio de inclusión, así como medida de vigilancia ante el riesgo de discrasia sanguínea.
- ♦ Perfil bioquímico (PB). Para valorar criterio de inclusión y monitorear la aparición de síndrome metabólico como efecto adverso.
- ♦ Prueba Inmunológica de Embarazo previa a aleatorización.

### 5.3. Métodos

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, experimental, prospectivo, doble ciego con duración de 16 semanas.

Previo a la aleatorización, se realizó una evaluación clínica que incluyó historia clínica completa, aplicación de los criterios del DSM-IV-TR para diagnosticar trastorno de conducta, aplicación de MINI Kid para detección de comorbilidades, RIAS, electroencefalograma, BH y PB. Una vez obtenidos resultados favorables como criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio y quienes accedieron firmaron tanto consentimiento como asentimiento informados.

Si el paciente al momento de firmar el asentimiento se encontraba en tratamiento con antipsicóticos, un periodo de lavado de 2 semanas antes de la aleatorización fue efectuado. Si presentaba comorbilidad con TDAH y no estaba siendo tratado con estimulantes, primero se le trató con metilfenidato a dosis promedio de 0.96mg/kg/día durante 2 semanas. Si la agresividad remitía, el sujeto no era incluido, pues se consideró que la agresividad era debida a la impulsividad más que a cuestiones disociales. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Dosis de metilfenidato permitidas al momento de la aleatorización y durante el ensayo en pacientes con TDAH previamente tratados

	<i>mg/día</i> <i>media (SD)</i>	<i>Entre grupos</i> <i>p=</i>	<i>mg/kg/día</i> <i>media (SD)</i>	<i>Entre grupos</i> <i>p=</i>
<i>En aleatorización (n= 12)</i>	39.6 (18.9)	0.81	0.96 (0.24)	1.00
<i>Risperidona (n= 6)</i>	40.5 (22.6)		0.94 (0.16)	
<i>Clozapina (n= 6)</i>	38.7 (16.7)		0.98 (0.32)	

En la primer visita (basal) los pacientes fueron aleatorizados para recibir 0.3 mg/kg de clozapina o 0.025 mg/kg de risperidona.

Fueron programados para 7 citas más a las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 16 de tratamiento: ocho en total.

En la 2ª visita (semana 1) las dosis fueron incrementadas a 0.6 mg/kg para clozapina y a 0.05 mg/kg de risperidona, las cuales se mantuvieron hasta el final del estudio. La vía de administración fue oral.

Es importante mencionar que las dosis mencionadas no son las convencionales. El cálculo se basó en un reporte de equivalencias de dosis clínicas de risperidona y clozapina comparadas con las de clorpromazina en adultos<sup>56</sup>. Después se hicieron ajustes al considerar la máxima dosis recomendada de clorpromazina en jóvenes<sup>57</sup> tomando en cuenta que a esas dosis ningún efecto de toxicidad hubo sido reportado en la literatura y que aún son efectivas en la clínica.

Los cuestionarios MOAS, CBCL y CGAS se aplicaron en las visitas basal y a las 4,8, 12 y 16 semanas de tratamiento.

Los exámenes de laboratorio (BH y PB) se realizaron en las semanas 2, 4, 8 y 16 de tratamiento.

Las escalas BARS y SAS, así como la toma de signos vitales, medición de peso y estatura, se aplicaron en todas las visitas.



#### 5.4. **Análisis Estadístico**

El tipo de muestra fue no probabilístico incluyendo casos consecutivos hasta llegar al tamaño de muestra planeado.

El MOAS ha sido usado en investigación para documentar cambios en la conducta agresiva. Permite medir la eficacia de varias intervenciones al definir como *respondedores* a los sujetos que reportan al menos un 50% de disminución en el puntaje<sup>51</sup>.

El efecto de la risperidona en la subescala de Agresión del CBCL ha sido reportado como -24.2 con una desviación estándar de 5.7<sup>14</sup>. Asumiendo que los puntajes de la escala pueden ser tratados como una variable (dependiente) continua, una diferencia entre los efectos de risperidona y clozapina igual o mayor de una desviación estándar (6 puntos) tendría significancia clínica. Con niveles de  $\alpha$  y  $\beta$  de 0.05 y 0.2, respectivamente, tendríamos un tamaño de muestra de 9 pacientes por grupo.

Si tomamos en cuenta que la tasa de interrupción del ensayo a 4 semanas bajo tratamiento en un grupo con edades semejantes a la que nos proponemos estudiar fue de 20%, sería preferible añadir tres pacientes por grupo, de manera que el análisis de intención de tratamiento no vea mermada su potencia. Así pues, por este método se sugiere un tamaño de muestra de 12 pacientes por grupo ( $n= 24$ ) para una prueba de hipótesis bilateral, con una tasa de error Tipo I de 5%, y una potencia estadística de 80%.

Para verificar el balance de los grupos al realizar la aleatorización, las distribuciones basales de variables demográficas y los puntajes de todas las

escalas y subescalas fueron comparadas ante la variable *Medicamento* (Tabla 2).

Se usó un test de Wilcoxon para evaluar las diferencias intragrupalas (puntaje final promedio menos puntaje basal promedio) y para evaluar varianzas de 2 factores (tiempo y medicación) en 5 tomas a lo largo de las 16 semanas (basal, semana 4, semana 8, semana 12 y semana 16). El análisis fue de intención para tratar.

El test-U de Mann-Whitney fue usado para evaluar si la eficacia de la clozapina fue igual o no que la de la risperidona en el tratamiento de agresividad en el trastorno de conducta. Error Tipo I fue controlado a 5%. El intervalo de confianza fue de 95%. El valor  $p$  fue usado para determinar diferencias entre y dentro de los grupos. El valor  $p \leq 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El software estadístico JMP 12 fue utilizado para analizar los datos.

## 5.5. Aspectos Éticos

5.5.1. Clasificación de la Investigación: con riesgo para el paciente.

5.5.2. Riesgos previsibles y probables: sueño excesivo, dolor de cabeza, salivación, dolor torácico, estreñimiento, disminución en la cuenta de glóbulos blancos en la sangre, aumento en los niveles de glucosa, miocarditis.

5.5.3. Se proporcionó copia de consentimiento y asentimiento informados donde se explicaron los fines, beneficios y riesgos de participar en

el estudio. Previo a la firma se aclararon y discutieron las dudas surgidas. (ANEXOS).

5.5.4. Se facilitó protección frente a riesgo físico/emocional: Sí. Si se hubiese presentado alguna lesión secundaria al estudio, el sujeto habría recibido la atención médica necesaria en el Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil con gastos cubiertos por el Seguro de Responsabilidad Profesional AFIRME a nombre de la Dra. Myrthala Juárez Treviño Póliza #0512-000002-01.

5.5.5. Registros: El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil Folio No. 06/2014, revisado con acuse de enterado por el Comité de Ética del Hospital Universitario, UANL y registrado en la Dirección de Enseñanza, Investigación en Salud y Calidad SSNL con Registro # 19 01 14 01.

5.5.6. Conflictos de intereses: Ninguno

#### 5.6. ***Personal Profesional***

- Dra. Myrthala Juárez Treviño

Médico especialista en Psiquiatría con subespecialidad en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Candidata a Doctora en Medicina.

- Lic. Olga de Osio Rodríguez y Lic. Jakeline Ortega V.

Psicólogas Clínicas Infantiles

- Enf. Minerva Martínez Buentello

Enfermera técnica en electroencefalografía

- Ing. Lucía M. González Juárez

Administradora de recursos

### **5.7. *Recursos materiales***

- Papelería

- Medicamentos

- Instalaciones del Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantiles de la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil.

### **5.8. *Financiamiento***

Recursos propios del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil, así como financiamiento adicional por parte de la Investigadora el cual ascendió a \$40,000.00 mn aproximadamente.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

#### 6.1. Características Demográficas

Sesenta y cinco sujetos fueron evaluados. Veinticuatro cubrieron los criterios de inclusión por lo que fueron aleatorizados (Fig 5).

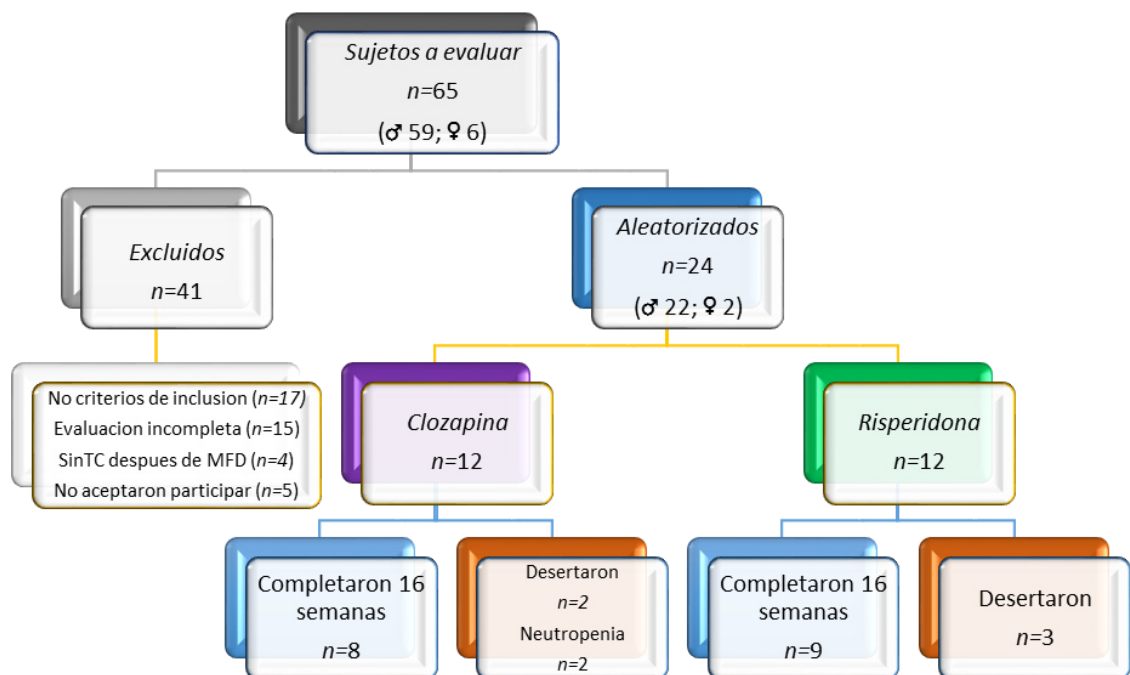


Figura 5. Diagrama de reclutamiento de sujetos durante el estudio

La mayoría de los sujetos fue de género masculino (92%). La edad promedio de los 24 sujetos fue  $10.6 \pm 2.6$  años; peso promedio  $46 \pm 20.3$  kg; altura promedio  $150 \pm 0.17$  cm; años escolares completos promedio  $4.9 \pm 2.5$ ; coeficiente intelectual de  $91 \pm 10.6$ .

Las variables demográficas y cifras basales fueron comparadas entre los grupos. Sólo la cuenta sérica de leucocitos tuvo significancia estadística al mostrar el grupo de la risperidona una cuenta más baja que la del grupo de la clozapina ( $6607 \pm 1302$  vs.  $8323 \pm 906$ ;  $p < 0.001$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características demográficas y cifras basales

	Total (n=24)	Risperidona (n= 12)	Clozapina (n=12)	Entre grupos p=
<i>Género</i>				0.09
<i>Masculino n (%)</i>	22 (92)	10 (83)	12 (100)	
<i>Femenino n (%)</i>	2 (8)	2 (17)	0	
	<i>media (SD)</i>	<i>media (SD)</i>	<i>media (SD)</i>	
<i>Edad</i>	10.6 (2.6)	10.3 (2.6)	10.9 (2.6)	0.54
<i>Peso, kg</i>	46 (20.3)	45 (20.7)	47 (20.8)	0.80
<i>Altura, cm</i>	150 (0.17)	149 (0.17)	1.50 (0.18)	0.88
<i>Escolaridad</i>	4.9 (2.5)	4.5 (2.2)	5.3 (2.9)	0.44
<i>Coefficiente Intelectual</i>	91 (10.6)	94 (9.4)	89 (11.7)	0.32

Continúa

<i>MOAS</i>	31.4 (16.5)	35.4 (17.1)	27.4 (15.5)	0.24
<i>CBCL-E</i>	64 (10.5)	64.4 (8.3)	63.6 (12.8)	0.94
<i>Agresividad</i>	32 (5.8)	33.2 (4)	30.9 (7)	0.33
<i>Hiperactividad</i>	12.9 (3.9)	13.7 (3.4)	12.2 (4.4)	0.45
<i>Delincuencia</i>	12 5.6)	10.7 (6.4)	13.5 (4.5)	0.18
<i>CBCL-I</i>	47.3 (16.1)	52 (19)	42.4 (11.5)	0.27
<i>CGAS</i>	39.4(7.1)	38.7(8.6)	40.2(5.5)	0.62
<i>Hemoglobina g/dl</i>	13.9 (0.8)	13.7 (0.9)	14.1 (0.7)	0.22
<i>Leucocitos K/uL</i>	7465(1404)	6607 (1302)	8323 (906)	<b>&lt; 0.001</b>
<i>Neutrófilos K/uL</i>	3664 (984)	3301 (1019)	4028 (836)	0.07
<i>Plaquetas x 1000 K/uL</i>	271 (50)	275 (46)	267 (55)	0.69
<i>Glicemia mg/dL</i>	94.6 (5.9)	94.9 (6.2)	94.3 (5.8)	0.81
<i>Creatinina mg/dL</i>	0.49 (.2)	0.45 (0.1)	0.53 (0.3)	0.29
<i>Nitrógeno de la Urea mg/dL</i>	9.9 (3)	9.6 (2.8)	10.2 (3.3)	0.64
<i>Urea mg/dL</i>	21.2 (6.4)	20.4 (5.9)	22 (7.1)	0.56

Todos los pacientes mostraron comorbilidades siendo las más frecuentes TDAH (92%) y TOD (96%) (Tabla 3).

A lo largo de las 16 semanas del estudio, tres sujetos del grupo de la risperidona abandonaron el estudio (dos después de la semana 1 y uno después de la semana 4); 2 sujetos del grupo de la clozapina abandonaron el estudio (uno después de la semana 1 y otro después de la semana 12); otros 2 sujetos fueron eliminados debido a la baja cuenta de neutrófilos que presentaron a la semana 4 (59% y 81% menos de la línea de base) (Fig.5).

**Tabla 3.** Comorbilidad al momento de la aleatorización

	<i>Total</i> (n= 24)	<i>Risperidona</i> (n=12)	<i>Clozapina</i> (n= 12)
<i>Diagnósticos comórbidos n(%)</i>	24 (100)	12 (100)	12 (100)
<i>Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) n(%)</i>	22 (92)	12 (100)	10 (83)
<i>Trastorno Oposicionista Desafiante (TOD) n(%)</i>	23 (96)	12 (100)	11 (92)
<i>Distimia/Depresión n(%)</i>	3 (12.5)	2 (17)	1 (8)
<i>Fobia Específica n(%)</i>	4 (17)	4 (33)	0
<i>Otros n(%)</i>	8 (33)	3 (25)	5 (42)

## 6.2. **Medidas primarias**

### 6.2.1. MOAS

#### 6.2.1.1. Resultados intragrupos

El puntaje del MOAS disminuyó más del 50% en ambos grupos: risperidona = -52%; clozapina = -58% lo cual fue estadísticamente significativo ( $p= 0.011$ ;  $p= 0.003$ ) (Tabla 4).



**Tabla 4.** Estadística descriptiva basal y final después de 16 semanas de tratamiento con clozapina o risperidona dentro y entre los grupos

Escala y Subescalas	Risperidona (n= 12)				Clozapina (n= 12)				Inter grupos p=
	media basal (DE)	media final (DE)	diferencia medias (DE)	p=	media basal (DE)	media final (DE)	diferencia medias (DE)	p=	
MOAS	35.4 (17.1)	17.1 (15.4)	18.3 (22.3)	<b>0.011*</b>	27.4 (15.5)	11.4 (8.9)	16 (11.6)	<b>0.003*</b>	0.582
CBCL									
Factor de Externalización	64.4 (8.3)	46.8 (18.9)	17.7 (13.7)	<b>0.005*</b>	63.6 (12.8)	33.3 (11.7)	30.3 (9.6)	<b>0.002*</b>	<b>0.039*</b>
Agresión	32.2 (3.4)	23.6 (9.3)	8.6 (9.8)	<b>0.022*</b>	30.9 (7)	16.8 (6)	14.2 (5.1)	<b>0.002*</b>	0.174
Hiperactividad	13.7 (3.4)	9.8 (4)	3.9 (3.3)	<b>0.005*</b>	12.2 (4.4)	7.2 (3.5)	5 (4.8)	<b>0.006*</b>	0.580
Delincuencia	10.7 (6.4)	7 (5)	3.7 (3.1)	<b>0.005*</b>	13.5 (4.5)	5.8 (2.6)	7.8 (3.6)	<b>0.002*</b>	<b>0.010*</b>
Factor de Internalización	52 (19)	37.2 (19)	15 (20)	<b>0.028*</b>	42.4 (11.5)	16.7 (7.3)	25.8 (10.5)	<b>0.002*</b>	0.248
CGAS	38.7 (8.6)	48.3 (19.3)	- 9.7 (18.9)	0.126	40.2 (5.5)	68.9 (16.3)	- 28.8 (18.5)	<b>0.003*</b>	<b>0.021*</b>
BARS	0	0	0	1.0	0	0	0	1.0	1
SAS	0	0	0	1.0	0	0	0	1.0	1
<b>Biometría hemática</b>									
Hemoglobina g/dl	13.7 (0.9)	13.7 (1.1)	0.2 (0.5)	0.721	14 (0.7)	13.7 (0.9)	0.3 (0.6)	0.06	0.124
Leucocitos K/uL	6607 (1302)	6509 (1007)	97.5 (967)	0.814	8323 (906)	6990 (1760)	1332 (1454)	<b>0.010*</b>	<b>0.033*</b>
Neutrófilos K/uL	3301 (1019)	3355 (1127)	-55 (1304)	0.814	4028 (836)	3015 (977)	1012 (1171)	<b>0.020*</b>	0.065
Plaquetas (x 1000) K/uL	275 (45.5)	271 (66.3)	3.67 (46.3)	0.660	267 (54.9)	261 (49.3)	5.5 (37.2)	0.530	0.908
<b>Perfil Bioquímico</b>									
Glicemia mg/dL	95.5 (5.7)	95.3 (6.2)	0.17 (6.7)	0.637	93.8 (6.1)	92.1 (4.9)	1.7 (5.2)	0.306	0.643
Creatinina mg/dL	5.4 (2.6)	4.5 (1.1)	0.09 (0.25)	0.157	4.4 (1.0)	4.5 (9.7)	- 0.1 (0.5)	0.345	0.060
Nitrógeno de la Urea mg/dL	9.8 (3.6)	8.6 (3)	1.2 (3.9)	0.442	9.9 (2.5)	9 (2.1)	0.8 (1.6)	0.103	0.770
Urea mg/dL	21.2 (7.6)	18.2 (6)	2.9 (7.9)	0.308	21.2 (5.3)	19.6 (4.4)	1.6 (3.4)	0.092	0.840
Peso (kg)	47.5 (22.7)	51.6 (24.6)	4.1 (3.2)	<b>0.003*</b>	44.5 (18.4)	47.3 (20.3)	2.8 (2.4)	<b>0.004*</b>	0.298
Talla (cm)	149 (17)	150 (18)	1.7 (2)	<b>0.020*</b>	150 (19)	154 (19)	3.4 (3.3)	<b>0.007*</b>	0.156

### 6.2.1.2. Resultados entre grupos

La diferencia en el puntaje del MOAS en el grupo de la risperidona fue mayor que la mostrada en el grupo de la clozapina sin significancia estadística ( $18.3 \pm 22.3$  vs.  $16 \pm 11.6$ ;  $p= 0.582$ ) (Tabla 4).

### 6.2.2. CBCL-E

#### 6.2.2.1. Resultados intragrupos

El puntaje obtenido en el factor de externalización del CBCL fue en ambos grupos estadísticamente significativo: clozapina mostrando una diferencia de  $30.3 \pm 9.6$  con  $p= 0.002$ ; risperidona  $17.7 \pm 13.7$  con  $p= 0.005$ . (Tabla 4).

#### 6.2.2.2. Resultados entre grupos

La diferencia mostrada por el grupo de la **clozapina** fue mayor a la mostrada por el grupo de la risperidona con significancia estadística ( $30.3 \pm 9.6$  vs.  $17.7 \pm 13.7$ ;  $p= 0.039$ ) (Tabla 4).

## 6.3. **Medidas Secundarias**

### 6.3.1. CBCL-E Subescala Agresividad

#### 6.3.1.1. Resultados intragrupos

En ambos grupos, la diferencia de puntaje entre basal y final fue estadísticamente significativa: clozapina  $14.2 \pm 5.1$   $p= 0.002$ ; risperidona  $8.6 \pm 9.8$   $p= 0.022$ .

### 6.3.1.2. Resultados entre grupos

La diferencia mostrada por el grupo de la clozapina fue mayor que la del grupo de risperidona sin significancia estadística ( $14.2 \pm 5.1$  vs.  $8.6 \pm 9.8$ ;  $p= 0.174$ ) (Tabla 4).

### 6.3.2. CBCL-E Subescala Hiperactividad

#### 6.3.2.1. Resultados intragrupos

En ambos grupos, la diferencia de puntaje entre basal y final fue estadísticamente significativa: clozapina  $5 \pm 4.8$   $p= 0.006$ ; risperidona  $3.9 \pm 3.3$   $p= 0.005$ .

#### 6.3.2.2. Resultados entre grupos

La diferencia mostrada por el grupo de la clozapina fue mayor que la del grupo de risperidona sin significancia estadística ( $5 \pm 4.8$  vs.  $3.9 \pm 3.3$ ;  $p= 0.58$ ) (Tabla 4).

### 6.3.3. CBCL-E Subescala Delincuencia

#### 6.3.3.1. Resultados intragrupos

En ambos grupos, la diferencia de puntaje entre basal y final fue estadísticamente significativa: clozapina  $7.8 \pm 3.6$   $p= 0.002$ ; risperidona  $3.7 \pm 3.1$   $p= 0.005$ .

### 6.3.3.2. Resultados entre grupos

La diferencia mostrada por el grupo de la **clozapina** fue mayor que la del grupo de risperidona con significancia estadística ( $7.8 \pm 3.6$  vs.  $3.7 \pm 3.1$ ;  **$p=0.010$** )

### 6.3.4. CBCL-I

#### 6.3.4.1. Resultados intragrupos

La diferencia de puntaje obtenida entre basal y final fue estadísticamente significativa en ambos grupos: clozapina  $25.8 \pm 10.5$   **$p=0.002$** ; risperidona  $15 \pm 20$   **$p=0.028$** .

#### 6.3.4.2. Resultados entre grupos

La diferencia mostrada por el grupo de la clozapina fue mayor que la del grupo de risperidona sin significancia estadística ( $25.8 \pm 10.5$  vs.  $15 \pm 20$ ;  $p=0.248$ ). (Tabla 4)

### 6.3.5. CGAS

#### 6.3.5.1. Resultados intragrupos

La diferencia de puntaje entre basal y final fue mayor en el grupo de la clozapina con significancia estadística:  $28.8 \pm 18.5$   **$p=0.003$** . La diferencia en el grupo de risperidona fue de  $9.7 \pm 18.9$  sin significancia estadística:  $p=0.126$ .

### 6.3.5.2. Resultados entre grupos

La diferencia mostrada por el grupo de la **clozapina** fue mayor que la del grupo de risperidona con significancia estadística (28.8 + 18.5 vs. 9.7 + 18.9;  **$p= 0.021$** )

### 6.4. *Efectos adversos*

El puntaje obtenido por BARS y SAS durante todo el estudio fue de cero en ambos grupos no reportándose disquinesia ni signos extrapiramidales ( $p= 1.0$ ) (Tabla 4).

La incidencia de efectos adversos se muestra en la Tabla 5, donde somnolencia, irritabilidad y aumento en el apetito fueron los más frecuentes.

**Tabla 5.** Incidencia de eventos adversos observados en los pacientes durante el curso del tratamiento

<i>Variable</i>	<i>Risperidona</i> <i>n= 12 (%)</i>	<i>Clozapina</i> <i>n= 12 (%)</i>	<i>Total</i> <i>n= 24(%)</i>
<i>Somnolencia</i>	7(58)	8(67)	15(63)
<i>Sedación/hipersomnía</i>	0	4(33)	4(33)
<i>Irritabilidad</i>	8(67)	6(50)	14(58)
<i>Hiposomnía</i>	3(25)	1(8)	4(17)
<i>Hiperexia</i>	4(33)	6(50)	10(42)
<i>Hiporexía</i>	1(8)	0	1(4)
<i>Sialorrea</i>	1(8)	0	1(4)
<i>Dolor Abdominal</i>	3(25)	0	3(13)

Continúa

<i>Constipación</i>	1(8)	0	1(4)
<i>Cefalea</i>	2(17)	3(25)	5(21)
<i>Náusea</i>	1(8)	2(17)	3(13)
<i>Ansiedad</i>	3(25)	1(8)	4(17)
<i>Mareos</i>	2(17)	1(8)	3(13)
<i>Rigidez cervical</i>	1(8)	1(8)	2(8)
<i>Enuresis nocturna</i>	2(17)	1(8)	3(13)
<i>Desmayos</i>	1(8)	1(8)	2(8)

## 6.5. Exámenes de laboratorio

### 6.5.1 Resultados intragrupos

La diferencia pre y postratamiento de leucocitos fue mayor en el grupo de la clozapina con significancia estadística más sin significancia clínica ( $1332 \pm 1454$  K/uL,  $p= 0.012$  vs.  $97.5 \pm 967$  K/uL,  $p= 0.814$ ). Lo mismo aconteció en la cuenta de neutrófilos ( $1012 \pm 1171$ ,  $p= 0.019$  vs.  $-55 \pm 1304$ ,  $p= 0.814$ ) (Tabla 4).

Al final del estudio, las diferencias intragrupos no fueron significativas para hemoglobina {risperidona:  $0.2 \pm 0.5$  g/dl ( $p= 0.721$ ); clozapina:  $0.3 \pm 0.6$  g/dl ( $p= 0.06$ )}, plaquetas {risperidona:  $3.67 \times 10^3 \pm 46.3 \times 10^3$  K/uL ( $p= 0.66$ ); clozapina:  $5.5 \times 10^3 \pm 37.2 \times 10^3$  K/uL ( $p= 0.53$ )} y perfil bioquímico {Glicemia.- risperidona:  $0.17 \pm 6.7$  mg/dL ( $p= 0.637$ ); clozapina:  $1.7 \pm 5.2$  mg/dL ( $p= 0.306$ ). Creatinina.- risperidona:  $0.09 \pm 0.25$  mg/dL ( $p= 0.157$ ); clozapina:  $-0.1 \pm 0.5$  mg/dL ( $p= 0.345$ ). Nitrógeno de la urea.- risperidona:  $1.2 \pm 3.9$  mg/dL ( $p= 0.442$ ); clozapina:  $0.8 \pm 1.6$  mg/dL ( $p= 0.103$ ). Urea.- risperidona:  $2.9 \pm 7.9$

mg/dL ( $p= 0.308$ ); clozapina:  $1.6 \pm 3.4$  mg/dL ( $p= 0.092$ )} como se muestra en la Tabla 4.

#### 6.5.2. Resultados entre grupos

La cuenta base de leucocitos presentó una diferencia significativa entre grupos donde el de la **clozapina** mostró un número mayor que el de la risperidona ( $8323 \pm 906$  vs.  $6607 \pm 1302$  K/uL  $p= <0.001$ ) (Tabla 2). La cuenta base de neutrófilos también fue mayor en el grupo de la clozapina pero sin diferencia significativa ( $4028 \pm 836$  vs.  $3301 \pm 1019$  K/uL  $p= 0.07$ ) (Tabla 2).

No se encontraron diferencias significativas en las cantidades base de hemoglobina ( $p= 0.22$ ), plaquetas ( $p= 0.69$ ), glicemia ( $p= 0.81$ ), creatinina ( $p= 0.29$ ), nitrógeno de la urea ( $p= 0.64$ ) ni urea séricos ( $p= 0.56$ ) (Tabla 2).

En las cuentas diferenciales entre pre y postratamiento hubo una diferencia significativa en leucocitos donde el grupo de la **clozapina** mostró un número mayor que el de la risperidona ( $1332 \pm 1454$  vs.  $97.5 \pm 967$ ;  $p= 0.033$ ). La diferencia en la cuenta de neutrófilos no fue significativa ( $1012 \pm 1171$  vs.  $-55 \pm 1304$ ;  $p= 0.065$ ) (Tabla 4).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en las diferencias promedio de hemoglobina ( $p= 0.124$ ), plaquetas ( $p= 0.908$ ), glicemia ( $p= 0.643$ ), creatinina ( $p= 0.06$ ), nitrógeno de la urea ( $p= 0.77$ ) ni urea séricos ( $p= 0.84$ ).

No hubo signos de síndrome metabólico a lo largo del estudio.

## 6.6. *Peso, talla y signos vitales*

Peso y talla fueron significativamente diferentes al final del estudio dentro de los grupos ( $4.1 \pm 3.2$  kg,  $p= 0.003$  y  $1.7 \pm 2$  cm,  $p= 0.02$  para el grupo de la risperidona;  $2.8 \pm 2.4$  kg,  $p= 0.004$  y  $3.4 \pm 3.3$  cm,  $p= 0.007$  para el grupo de la clozapina) (Tabla 4).

La comparación entre grupos no fue significativa: peso.-  $p= 0.298$ ; talla.-  $p= 0.156$  (Tabla 4).

Los signos vitales permanecieron estables durante el estudio sin diferencias significativas entre los grupos: frecuencia respiratoria ( $p= 0.13$ ), frecuencia cardíaca ( $p= 0.10$ ), tensión arterial sistólica ( $p= 0.26$ ), tensión arterial diastólica ( $p= 0.13$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6.** Comparación del comportamiento de los signos vitales entre grupos.

	<i>Total</i> ( <i>n= 24</i> ) <i>media (SD)</i>	<i>Risperidona</i> ( <i>n=12</i> ) <i>media (SD)</i>	<i>Clozapina</i> ( <i>n= 12</i> ) <i>media (SD)</i>	<i>p=</i>
<i>Frecuencia respiratoria</i>	22 (3)	21 (3)	22 (2)	0.13
<i>Frecuencia cardíaca</i>	83 (10)	86 (9)	80 (10)	0.10
<i>Tensión Sistólica mmHg</i>	104 (14)	105 (11)	103 (17)	0.26
<i>Tensión Diastólica mmHg</i>	64 (8)	66 (7)	61 (8)	0.13



## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

El uso de la clozapina en el tratamiento de la conducta agresiva en trastornos de conducta no ha sido bien estudiada. No hay evidencia de ensayos clínicos doble ciego en niños y adolescentes en la literatura médica hasta ahora.

Nuestros resultados muestran que la efectividad de ambos antipsicóticos es similar al reducir el puntaje del MOAS y del CBCL-E de manera estadística y clínicamente significativa.

En el MOAS la diferencia al final del estudio fue mayor al 50% de la cifra inicial por lo que los pacientes fueron considerados como *respondedores*.

Entre grupos, la clozapina mostró mayor diferencia que la risperidona con significancia estadística en el CBCL-E.

Las medidas secundarias tales como las subescalas de Agresividad, Hiperactividad y Delincuencia; CBCL-I y CGAS mostraron diferencias estadística y clínicamente significativas en cada grupo de la misma manera en que se ha documentado<sup>2,16,17,25,36,37,39,42</sup>. En el análisis entre grupos, las diferencias significativas se dieron en la subescala Delincuencia y en el CGAS

siendo mayores las de la clozapina. Si este resultado es debido a su diferente mecanismo de acción, esto queda por ser estudiado en el futuro<sup>25</sup>.

Las dosis empleadas en este estudio fueron suficientes para mejorar los síntomas sin efectos adversos como acatisia o síndrome metabólico en las primeras 16 semanas de tratamiento (0.6 mg/kg para clozapina; 0.05 mg/kg para risperidona).

Los eventos adversos con mayor frecuencia observados fueron somnolencia, irritabilidad y aumento de apetito, como era esperado<sup>2</sup>. Dos sujetos (uno tratado con clozapina y otro con risperidona) desertaron debido a somnolencia; dos más tratados con risperidona no continuaron debido a problemas laborales o de salud de sus madres; uno más tratado con clozapina no regresó a las citas después de la semana 4. Con estos datos, el índice de deserción en este estudio fue del 29% (21% por abandono; 8% por neutropenia). Esto pudiera resaltar la dificultad de mantener tratamientos a largo plazo en este tipo de patología.

La neutropenia pudo haber estado relacionada a aspectos farmacogenómicos que no fueron explorados. Como se mencionó en la Introducción, los posibles mecanismos por los que resulta leuco/neutropenia ante el uso de clozapina pudieran ser respuesta inmunológica, apoptosis de neutrófilos y/o toxicidad directa contra el estroma de la médula espinal ocurriendo más de la mitad de las veces dentro de las primeras 18 semanas de tratamiento<sup>31,32</sup>. Una reducción en la viabilidad del linfoblasto inducida por clozapina tiene características heredables poligénicas<sup>34,35</sup>. El riesgo puede ser predicho con estudios farmacogénicos y de incubación microsomal<sup>35,58</sup>.

Factores demográficos de riesgo para presentar leucopenia ante la exposición de clozapina en menores saludables son: género masculino, edades menores y etnicidad afro-americana<sup>59</sup>.

La diferencia en la cuenta de leucocitos entre grupos al final del estudio fue significativa ( $p= 0.033$ ). Ésto pudo haber sido debido a la diferencia significativa que se presentó en los datos basales entre los grupos ( $p= \leq 0.001$ ; Tabla 2) donde la cuenta de leucocitos fue sensiblemente menor en el grupo de la risperidona, por lo que se pudiera deducir que las diferencias no son de significancia clínica.

El aumento de peso dentro de ambos grupos fue significativo debido al incremento de apetito como evento adverso sin control nutricional. Las diferencias entre grupos de peso y talla no fueron significativas de acuerdo a lo esperado<sup>60</sup>.

## CAPÍTULO VIII

### CONCLUSIONES

La clozapina mostró mayor eficacia que la risperidona en un tratamiento a corto plazo mejorando la conducta manifiesta, el factor delincuencia y el funcionamiento en general de los pacientes con trastorno de conducta.

La mejoría del puntaje obtenido en las subescalas Agresividad e Hiperactividad fue mayor en el grupo de la clozapina también; solo en el MOAS se encontró puntaje favorable en el grupo de la risperidona. Ninguno de estos 3 últimos puntajes fue significativo.

Si bien se ha visto que la clozapina funciona potencialmente mejor que la risperidona, una mayor muestra de sujetos podría sustentarlo estadísticamente.

Realizar estudios farmacogenómicos previos a emplear clozapina como tratamiento pudiera identificar el riesgo de leucopenia en los pacientes.

#### ***Limitaciones***

Los contextos social, familiar y escolar no fueron evaluados, lo cual pudo haber sido de influencia en los puntajes. Aunque el análisis estadístico inicial señaló una  $n$  de al menos 18 sujetos para aleatorizar, una mayor muestra sería mejor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Revised.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. *Atypical Antipsychotics for disruptive behavior disorders in children and youths (Update).* *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8.*
3. Thomas CR. *Oppositional Defiant Disorder and Conduct Disorder.* In: *Dulcan MK, editor. Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. 2<sup>nd</sup> Edition.* Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2016. pp 195-218.
4. Gurnani T, Ivanov I, Newcorn JH. *Pharmacotherapy of Aggression in Child and Adolescent Psychiatric Disorders.* *J Child Adolesc Psychopharmacology 2016;26(1):65-73.*
5. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman D. *The Pharmacological Management of Oppositional Behaviour, Conduct Problems, and Aggression in Children and Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Part 2: Antipsychotics and Traditional Mood Stabilizers.* *Can J Psychiatry 2015;60(2):52-61*
6. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. *Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of*

- mental disorders in children and adolescents. J Child Psychol and Psychiatry 2015;56(3):345-365.*
7. Medina-Mora ME, Borges G, Lara Muñoz C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C. *Prevalencia de Trastornos Mentales y uso de Servicios: Resultados de la encuesta nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México [Prevalence of Mental Disorders and use of Services: Results of national enquest of Psychiatric Epidemiology in Mexico]. Salud Mental 2003:1-16.*
  8. Dayton CJ, Malone JC. *Development and Socialization of Physical Aggression in Very Young Boys. Infant Mental Health Journal 2017;38(1):150-165.*
  9. Schur SB, Sikick L, Findling RL, Malone RP, Crismon ML, Deriven A et al. *Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY) Part I: A Review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42(2):132-144.*
  10. Pappadopoulos E. *Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY) Part II. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42(2):145-161.*
  11. Cheng-Shannon J, McGough JJ, Pataki C, McCracken JT. *Second generation antipsychotic medications in children and adolescents. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2004;14(3): 372-394.*
  12. Findling RL. *Effectiveness, safety and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45(7):792-800.*

13. Findling RL, Frazier JA, Gerbino-Rosen G, Kranzler HN, Kumra S, Kratochvil CJ. *Is There a Role for Clozapine in the Treatment of Children and Adolescents?. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(3):423-428.
14. Steiner H, Remsin L. *Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Oppositional Defiant Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(1):126-141.
15. McVoy M, Findling R. *Child and adolescent psychopharmacology update. Psychiatr Clin N Am* 2009;32:111-133.
16. Teixeira EH, Jacintho ACA, Celeri EV, Dalgalarondo P. *Atypical antipsychotics in the treatment of pathological aggression in children and adolescents: literature review and clinical recommendations. Trends Psychiatry Psychother* 2013;35(3):151-159.
17. Teixeira EH, Celeri EV, Jacintho ACA, Dalgalarondo P. *Clozapine in Severe Conduct Disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2013;23(1): 44-48.
18. Stahl SM. *Agentes antipsicóticos. In: Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas [Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application]. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L.; 2014. Pp 180-202.*
19. Brown D, Larkin F, Sengupta S, Romero-Ureclay JL, Ross CC, Gupta N, Vinestock M, Das M. *Clozapine: an effective treatment for seriously violent and psychopathic men with antisocial personality disorder in a UK high-security hospital. CNS Spectrums* 2014;19:391-402.

20. Kant R, Chalansani R, Chengappa KNR, Dieringer MF. *The Off-Label use of clozapine in Adolescents with Bipolar Disorder, Intermittent Explosive Disorder or Posttraumatic Stress disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2004;14(1):57-63.*
21. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA et al. *Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. Am J Psychiatry 2006;163(4):600-610.*
22. Sauvaget A, Tollec C, Augy J, Guitteny M, Vanelle JM. *Effet aggressivolytique de la clozapine dans les pathologies neuropsychiatriques complexes [Anti-aggressiveness effects of clozapine on complex neuropsychiatric pathologies]. Annales Médico-Psychologiques 2009;167:285-289.*
23. Lambrey S, Falissard B, Marin-Barrero M, Bonnefoy C, Quilici G, Rosier A et al. *Effectiveness of Clozapine for the Treatment of Aggression in an Adolescent with Autistic Disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2010;20(1): 79-80.*
24. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S et al. *Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11) CD006633.*
25. Frogley C, Taylos D, Dickens G, Picchioni M. *A systematic review of the evidence of clozapine's antiaggressive effects. International Journal of Neuropsychopharmacology 2012;15:1351-1371.*



26. Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T, Aragües M, Ovejero S, Del Alamo C *et al.* *Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: Results after one year.* *Schizophrenia Research* 2013;143:156-161.
27. Fitzpatrick SE, Srivorakiat L, Wink LK, Pedapati AV, Erickson CA. *Aggression in autism spectrum disorder: presentation and treatment options.* *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12:1525-1538.
28. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. *Safety, tolerability and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review.* *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2017;13:757-777.
29. Kapur S, Seeman P. *Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis.* *Am J Psychiatry* 2011;158:360-366.
30. Natesan S, Reckless GE, Barlow KBL, Nobrega JN, Kapur S. *Amisulpride the 'atypical' atypical antipsychotic- Comparison to haloperidol, risperidone and clozapine.* *Schizophrenia Research* 2008;105:224-235.
31. Gerbino-Rosen G, Roofeh D, Tompkins DA, Feryo D, Nusser L, Kranzler H, Napolitano B, Frederickson A, Henderson I, Rhinewine J, Kumra S. *Hematological adverse events in clozapine-treated children and adolescents.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(10):1024-1031.

32. Nooijen PMM, Carvalho F, Flanagan RJ. *Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry. Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2011;26:112-119.
33. Cohen D, Monden M. *White Blood Cell Monitoring During Long-Term Clozapine Treatment. Am J Psychiatry* 2013;170(4): 366-369.
34. de With SA, Pulit SL, Wang T, Staal WG, van Solinge WW, de Bakker PI et al. *Genome-wide association study of lymphoblast cell viability after clozapine exposure. Am J Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168B(2):116-122.
35. Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A et al. *Pharmacogenomic Study of Clozapine-Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia in a Japanese Population. Biol Psychiatry* 2016;80(8):63-642.
36. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. *A Double-Blind Pilot Study of Risperidone in the Treatment of Conduct Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):509-516.
37. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. *Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. Pediatrics* 2002;110(3):1-12.
38. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling MD, De Smedt G, Van Dongen S. *Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(1):64-72.

39. Reyes M, Buitelaar J, Toren P, Augustyns I, Eerdeken M. A *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Risperidone Maintenance Treatment in Children and Adolescents With Disruptive Behavior Disorders. Am J Psychiatry* 2006;163(3):402-410.
40. Pandina, G. *Risperidone and cognitive function in children with disruptive behavior disorders. Biol Psychiatry* 2007;62(3): 226-234.
41. Aman MG, Bukstein OG, Gadow K, Arnold L, Molina BSG, McNamara NK et al. *What Does Risperidone Add to Parent Training and Stimulant for Severe Aggression in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(1):47-60.
42. Gadow KD, Arnold LE, Molina BSG, Findling RL, Bukstein OG, Brown NV et al. *Risperidone Added to Parent Training and Stimulant Medication: Effects on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, Conduct Disorder, and Peer Aggression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(9):948-959.
43. Gadow KD, Brown NV, Buchan-Page KA, Bukstein OG, Butter EM, Farmer CA et al. *Severely Aggressive Children Receiving Stimulant Medication Versus Stimulant and Risperidone: 12-Month Follow-Up of the TOSCA Trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(6):469-478.
44. Demirkaya SK, Aksu H, Özgür BG. *A Retrospective Study of Long Acting Risperidone Use to Support Treatment Adherence in Youth with Conduct Disorder. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2017;15(4):328-336.

45. Ardic UA, Küçükköse M, Inci SB, Ercan ES. *Efficacy and Safety Profile of Risperidone long-acting Injection in Adolescents in a real-life Setting. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2018;16(1):57-61.
46. Informe SPA 2016-2017. Datos epidemiológicos de Salud Mental y Adicciones. Encuesta realizada a 332,533 estudiantes. Feb, 2018.
47. Sheehan D, Shytla D, Milo K, Lecubrier Y, Hergueta T, Colón-Soto M, Díaz V, Soto O. *MINI International Neuropsychiatric Interview para Niños y Adolescentes. Versión en Español. USA, 2000.*
48. Reynolds CR, Kamphaus RW. *Test de Inteligencia de Reynolds. Adaptación al Español. TEA Ediciones, 2009.*
49. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. *The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. Am J Psychiatry* 1986;143 (1):35-39.
50. Kay SR, Wolkenfelf F, Murrill LM. *Profiles of aggression among psychiatric patients: I. Nature and prevalence. Journal of Nervous and Mental Disease* 1988;176:539-546
51. Silver JM, Yudofsky SC. *The Overt Aggression Scale: Overview and Guiding Principles. J Neuropsychiatry* 1991;3(2):S22-S29.
52. Sardinero E, Pedreira JL, Muñoz J. *El cuestionario CBCL de Achenbach: Adaptación española y aplicaciones clínico-epidemiológicas [Achenbach's CBCL questionnaire: spanish adaptation and clinical-epidemiological applications]. Clínica y Salud* 1997;8(3):447-480.

53. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. *A children's global assessment scale (C-GAS)*. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1228-1231.
54. Barnes T. *A rating scale for drug-induced akathisia*. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-676.
55. Simpson GN, Angus JWS. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212(Suppl 44):11-19.
56. [www.mdconsult.com/das/pharm/body/428692759-4/0/full/142](http://www.mdconsult.com/das/pharm/body/428692759-4/0/full/142)
57. [Meditodo.com/medicamento/clorpromazina-ac-farma](http://Meditodo.com/medicamento/clorpromazina-ac-farma)
58. Tschen AC, Rieder MJ, Oyewumi LK, Freeman DJ. *The cytotoxicity of clozapine metabolites: implications for predicting clozapine-induced agranulocytosis*. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(5):526-532.
59. Maher KN, Tan M, Tossell JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R et al. *Risk Factors for Neutropenia in Clozapine-Treated Children and Adolescents with Childhood-Onset Schizophrenia*. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2013;23(2): 110-116.
60. Maayan L, Correll CU. *Weight Gain and Metabolic Risks Associated with Antipsychotic Medications in Children and Adolescents*. *J of Child and Adol Psychopharmacology* 2011;21(6)517-535.

# **ANEXOS**

## ESCALA DE AGRESIÓN ABIERTA MODIFICADA

(Modified Overt Aggression Scale.- MOAS)

Paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Visita No. \_\_\_\_\_

### Instrucciones:

Evalúe la conducta agresiva del paciente *durante la semana pasada*. Seleccione todos los ítems que apliquen al caso.

### Puntaje:

1.- Sume los ítems dentro de cada categoría

2.- En la tabla de puntaje, multiplique la suma de cada categoría por el peso de la categoría y sume los productos. Use la suma total de los productos obtenidos para rastrear cambios en los niveles de agresión a través del tiempo.

**Agresión verbal:** Hostilidad verbal, declaraciones o invectivas que parecen causar daño psicológico en otros a través de devaluaciones/degradaciones, y amenazas de ataque físico.

\_\_\_\_\_ 0. Sin agresión verbal

\_\_\_\_\_ 1. Grita enojado, maldice moderadamente, o dice insultos personales

\_\_\_\_\_ 2. Maldice constantemente, es severamente insolente, muestra explosiones temperamentales

\_\_\_\_\_ 3. Amenaza con violentarse contra otros o contra sí mismo de manera impulsiva.

\_\_\_\_\_ 4. Amenaza con violentarse contra otros o contra sí mismo de manera repetitiva o deliberada para obtener alguna ganancia (monetaria, sexual)

\_\_\_\_\_ SUMA DE LA CATEGORÍA DE AGRESIÓN VERBAL

**Agresión contra la propiedad:** Destrucción temeraria y sin sentido de parafernalia o **posesiones ajenas**.

\_\_\_\_\_ 0. Sin agresión hacia propiedades

\_\_\_\_\_ 1. Azota la puerta con coraje, desgarrar la ropa, se orina en el piso

\_\_\_\_\_ 2. Arroja objetos, patear los muebles, desfigura las paredes

\_\_\_\_\_ 3. Rompe objetos, quiebra ventanas

\_\_\_\_\_ 4. Enciende fuegos, arroja objetos peligrosamente

\_\_\_\_\_ SUMA DE LA CATEGORÍA DE AGRESIÓN CONTRA LA PROPIEDAD

**Autoagresión:** Daño físico a sí mismo, auto-mutilación o intentos de suicidio.

\_\_\_\_\_ 0. Sin autoagresión

\_\_\_\_\_ 1. Pincha o rasguña su piel, se arranca el cabello, se golpea (sin provocar heridas)

\_\_\_\_\_ 2. Golpea la cabeza, da puñetazos a la pared, se tira al piso

\_\_\_\_\_ 3. Se inflinge cortadas menores, moretones, quemaduras o verdugones

\_\_\_\_\_ 4. Se inflinge heridas mayores o hace intentos de suicidio

\_\_\_\_\_ SUMA DE LA CATEGORÍA DE AUTOAGRESIÓN

**Agresión física:** Acciones violentas con la intención de causar dolor, daño corporal o muerte en otros

\_\_\_\_\_ 0. Sin agresión física

\_\_\_\_\_ 1. Hace gestos amenazadores, lanza golpes (sin hacer contacto), agarra la ropa

\_\_\_\_\_ 2. Golpea, empuja, rasguña, estira el cabello de otros (sin herir)

\_\_\_\_\_ 3. Ataca a otros, ocasionando heridas moderadas (moretones, verdugones, esguinces)

\_\_\_\_\_ 4. Ataca a otros, ocasionando heridas serias (fracturas, pérdida de dientes, cortadas profundas, pérdida de la consciencia)

\_\_\_\_\_ SUMA DE LA CATEGORÍA DE AGRESIÓN FÍSICA

### Tabla de puntaje

CATEGORIA	SUMA	PESO	PRODUCTO
Agresión Verbal		x 1	
Agresión contra la propiedad		x 2	
Autoagresión		x 3	
Agresión física		x 4	
TOTAL			

**CUESTIONARIO DE COMPORTAMIENTO INFANTIL PARA LA EDAD DE 4 A 16 AÑOS**

**VERSIÓN PARA PADRES (CBCL)**

Derechos de autor: T. M. Achenbach  
Traducción y adaptación al español (autorizada por el autor):  
J. L. Pedreira, E. Sardinero, J. Muñoz



15.1.1. Inventario de Conducta de niños  
(Child Behavior Checklist, CBCL)

9

POR FAVOR, LEA TODAS LAS REGUNTAS Y CONSTESTE A TODAS Y CADA UNA DE ELLAS			
001. Se comporta de una manera más infantil de lo que se espera para la edad que tiene	0	1	2
002. Padece alergia. Especifique: .....	0	1	2
003. Discute mucho	0	1	2
004. Tiene asma	0	1	2
005. Siendo niño/a tiende a comportarse como los niños/as del sexo opuesto	0	1	2
006. Hace la caca fuera de la taza del retrete (en la ropa, en el suelo, etc.)	0	1	2
007. Fanfarronea	0	1	2
008. No se puede concentrar, no puede estar atento mucho rato	0	1	2
009. No se puede quitar ciertas ideas de la cabeza, manías, obsesiones. Especifique: .....	0	1	2
010. No está quieto nunca, no para de moverse	0	1	2
011. Está muy pendiente de su madre, maestra, etc., no se aparta del lado de las personas adultas, queda pegado a la falda	0	1	2
012. Se queja de que se encuentra solo	0	1	2
013. Está en las nubes, se mueve en otro mundo, está confuso	0	1	2
014. Llora mucho	0	1	2
015. Maltrata a los animales, los hace sufrir	0	1	2
016. Mete miedo a los demás, amenaza, se mete e intimida a la gente	0	1	2
017. Se pierde en sus pensamientos, sueña con los ojos abiertos	0	1	2
018. Se hace intencionadamente daño, ha hecho algún intento de suicidio, etc.	0	1	2
019. Reclama mucho la atención	0	1	2
020. Rompe o destroza sus cosas, juguetes	0	1	2
021. Rompe o destroza las cosas o juguetes de los demás	0	1	2
022. No obedece en casa	0	1	2
023. No obedece en la escuela	0	1	2
024. No come bien	0	1	2
025. No se entiende con los demás niños/as	0	1	2
026. No parece tener remordimientos tras haber hecho algo mal	0	1	2
027. Tiene celos de cualquier cosa con mucha facilidad	0	1	2
028. Come o bebe cosas que no son para comer (p. ej., tierra, piedrecitas, etc.). Especifique: .....	0	1	2
029. Tiene miedo a ciertos animales, sitios o situaciones (excepto el colegio). Especifique: .....	0	1	2
030. Tiene miedo al colegio	0	1	2
031. Tiene miedo a hacer o pensar algo malo	0	1	2
032. Piensa que tiene que ser perfecto/a	0	1	2
033. Siente o se queja de que nadie lo quiere	0	1	2
034. Piensa que es perseguido/a por alguien, que van a por él/ella	0	1	2
035. Se siente inútil, inferior a los demás	0	1	2

036. Suele caerse, tropezar con cosas, es propenso a tener accidentes	0	1	2
037. Se pelea mucho: con los hermanos/as, en la calle, en el colegio	0	1	2
038. Le toman mucho el pelo	0	1	2
039. Va mucho con niños/as que suelen tener dificultades (malas compañías)	0	1	2
040. Oye cosas que no existen, por ejemplo voces. Especifique: .....	0	1	2
041. Es muy impulsivo/a, actúa sin pensar	0	1	2
042. Le gusta estar solo/a	0	1	2
043. Es mentiroso/a	0	1	2
044. Se muerde las uñas	0	1	2
045. Es nervioso/a, sensible, tenso/a	0	1	2
046. Tiene gestos o movimientos nerviosos, tics. Describa: .....	0	1	2
047. Tiene pesadillas	0	1	2
048. Los demás no le quieren, no le aceptan, le evitan	0	1	2
049. Es estrenido, defeca con dificultad	0	1	2
050. Es demasiado miedoso/a	0	1	2
051. Se marea	0	1	2
052. Se siente demasiado culpable	0	1	2
053. Come demasiado	0	1	2
054. Se siente cansado/a	0	1	2
055. Tiene demasiado peso para su edad	0	1	2
056. Tiene problemas físicos sin causa médica conocida:			
a) Dolores. Especifique: .....	0	1	2
b) Dolor de cabeza	0	1	2
c) Náuseas y se siente enfermo/a	0	1	2
d) Problemas con la vista. Describa: .....	0	1	2
e) Problema con la piel: enrojecimiento u otros problemas con la piel	0	1	2
f) Dolor de estómago, espasmos	0	1	2
g) Vómitos	0	1	2
h) Otros. Describa: .....	0	1	2
057. Ataca físicamente a la gente	0	1	2
058. Se rasca continuamente, se arranca las costras de la piel	0	1	2
059. Juega en público con sus genitales	0	1	2
060. Juega mucho con sus genitales, se masturba mucho	0	1	2
061. Trabaja mal en la escuela	0	1	2
062. Torpe, poca coordinación	0	1	2
063. Prefiere jugar con niños/as mayores que él/ella	0	1	2
064. Prefiere jugar con niños/as más pequeños que él/ella	0	1	2

15.1.1. Inventario de Conducta de niños  
(Child Behavior Checklist, CBCL)

11

065. Se niega a hablar fuera de la familia	0	1	2
066. Repite algunos actos de forma sucesiva, de forma compulsiva. Describe: .....	0	1	2
067. Se fuga de casa	0	1	2
068. Grita y chilla mucho	0	1	2
069. Reservado/a, se guarda las cosas para sí mismo/a	0	1	2
070. Ve cosas que no están. Describe: .....	0	1	2
071. Se aturde con facilidad, sentido del ridículo	0	1	2
072. Quema cosas	0	1	2
073. Tiene problemas sexuales. Describe: .....	0	1	2
074. Hace payasadas, llama la atención	0	1	2
075. Es tímido/a, retraído/a	0	1	2
076. Duerme menos que la mayoría de los niños/as de su edad	0	1	2
077. Duerme más que la mayoría de los niños/as de su edad, durante el día y/o la noche. Describe: .....	0	1	2
078. Se mancha o juega con su caca	0	1	2
079. Tiene dificultades al hablar. Describe: .....	0	1	2
080. Se queda en blanco, se bloquea	0	1	2
081. Roba en casa	0	1	2
082. Roba fuera de casa	0	1	2
083. Almacena cosas que no necesita. Describe: .....	0	1	2
084. Comportamiento extraño. Describe: .....	0	1	2
085. Tiene ideas extrañas. Describe: .....	0	1	2
086. Es irritable, testarudo/a, repugnante	0	1	2
087. Cambia rápido de humor	0	1	2
088. Es arisco/a, solitario/a	0	1	2
089. Es suspicaz, desconfiado/a	0	1	2
090. Dice palabrotas, lenguaje obsceno	0	1	2
091. Habla de suicidio	0	1	2
092. Habla o se levanta o camina cuando está dormido/a. Describe: .....	0	1	2
093. Habla demasiado	0	1	2
094. Molesta mucho	0	1	2
095. Tiene muchas rabietas	0	1	2
096. Piensa mucho en cosas sexuales	0	1	2
097. Amenaza a la gente	0	1	2
098. Se chupa el dedo	0	1	2
099. Está demasiado preocupado/a por el aseo o limpieza	0	1	2
100. Duerme con dificultad. Describe: .....	0	1	2

15.1.1. Inventario de Conducta de niños  
(Child Behavior Checklist, CBCL)

101. Hace novillos, se fuga de la escuela	0	1	2
102. Es poco activo/a, lento/a, le falta energía	0	1	2
103. Está infeliz, triste o deprimido/a	0	1	2
104. Demasiado alborotador	0	1	2
105. Consume alcohol o drogas. Describa: .....	0	1	2
106. Vandalismo, destruye cosas públicas	0	1	2
107. Se hace pis encima durante el día	0	1	2
108. Se hace pis encima durante la noche	0	1	2
109. Lloriquea mucho	0	1	2
110. Quiere ser del sexo opuesto	0	1	2
111. No se relaciona con los demás niños/as, no tiene amigos/as	0	1	2
112. Está preocupado/a	0	1	2
113. Por favor, describa cualquier problema que tenga su hijo/a y que no aparezca en la lista: ..... ..... .....	0	1	2
<p>POR FAVOR, NO OLVIDE REVISAR TODO EL CUESTIONARIO UNA VEZ QUE LO HAYA FINALIZADO. CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS.</p> <p>GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.</p>			

---

**Childrens Global Assessment Scale (CGAS)**


---

1. Enter a score from 1-100
2. Rate the child/adolescents most impaired level of general functioning during the period rated by selecting the lowest level which describes his/her functioning on a hypothetical continuum of health-illness
3. Use intermediary levels eg. 35, 94, 68
4. Rate actual functioning regardless of treatment or prognosis, using the descriptions below as a guide

100-91	Superior functioning
90-81	Good functioning
80-71	No more than a slight impairment in functioning
70-61	Some difficulty in a single area, but generally functioning pretty well
60-51	Variable functioning with sporadic difficulties
50-41	Moderate degree of interference in functioning
40-31	Major impairment to functioning in several areas
30-21	Unable to function in almost all areas
20-11	Needs considerable supervision
10-1	Needs constant supervision

Principle reference

Schaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. (1983) A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, 40, 1228-1231.

Description

The Childrens Global Assessment Scale (CGAS) is a measure developed by Schaffer and colleagues at the Department of Psychiatry, Columbia University to provide a global measure of level of functioning in children and adolescents. The measure provides a single global rating only, on scale of 0-100. In making their rating, the clinician makes use of the glossary details to determine the meaning of the points on the scale.

CGAS Glossary

Rate the patient's most impaired level of general functioning for the specified time period by selecting the *lowest* level which describes his/her functioning on a hypothetical continuum of health-illness. Use intermediary levels (eg 35, 58, 62).

Rate actual functioning regardless of treatment or prognosis. The examples of behaviour provided are only illustrative and are not required for a particular rating.

- 100-91 *Superior functioning* in all areas (at home, at school and with peers); involved in a wide range of activities and has many interests (eg., has hobbies or participates in extracurricular activities or belongs to an organised group such as Scouts, etc); likeable, confident; 'everyday' worries never get out of hand; doing well in school; no symptoms.
- 90-81 *Good functioning in all areas*; secure in family, school, and with peers; there may be transient difficulties and 'everyday' worries that occasionally get out of hand (eg., mild anxiety associated with an important exam, occasional 'blowups' with siblings, parents or peers).
- 80-71 *No more than slight impairments in functioning* at home, at school, or with peers; some disturbance of behaviour or emotional distress may be present in response to life stresses (eg., parental separations, deaths, birth of a sib), but these are brief and interference with functioning is transient; such children are only minimally disturbing to others and are not considered deviant by those who know them.
- 70-61 *Some difficulty in a single area but generally functioning pretty well* (eg., sporadic or isolated antisocial acts, such as occasionally playing hooky or petty theft; consistent minor difficulties with school work; mood changes of brief duration; fears and anxieties which do not lead to gross avoidance behaviour; self-doubts); has some meaningful interpersonal relationships; most people who do not know the child well would not consider him/her deviant but those who do know him/her well might express concern.
- 60-51 *Variable functioning with sporadic difficulties or symptoms in several but not all social areas*; disturbance would be apparent to those who encounter the child in a dysfunctional setting or time but not to those who see the child in other settings.
- 50-41 *Moderate degree of interference in functioning in most social areas or severe impairment of functioning in one area*, such as might result from, for example, suicidal preoccupations and ruminations, school refusal and other forms of anxiety, obsessive rituals, major conversion symptoms, frequent anxiety attacks, poor to inappropriate social skills, frequent episodes of aggressive or other antisocial behaviour with some preservation of meaningful social relationships.
- 40-31 *Major impairment of functioning in several areas and unable to function in one of these areas* (ie., disturbed at home, at school, with peers, or in society at large, eg., persistent aggression without clear instigation; markedly withdrawn and isolated behaviour due to either mood or thought disturbance, suicidal attempts with clear lethal intent; such children are likely to require special schooling and/or hospitalisation or withdrawal from school (but this is not a sufficient criterion for inclusion in this category).
- 30-21 *Unable to function in almost all areas* eg., stays at home, in ward, or in bed all day without taking part in social activities or severe impairment in reality testing or serious impairment in communication (eg., sometimes incoherent or inappropriate).
- 20-11 *Needs considerable supervision* to prevent hurting others or self (eg., frequently violent, repeated suicide attempts) or to maintain personal hygiene or gross impairment in all forms of communication, eg., severe abnormalities in verbal and gestural communication, marked social aloofness, stupor, etc.
- 10-1 *Needs constant supervision* (24-hour care) due to severely aggressive or self-destructive behaviour or gross impairment in reality testing, communication, cognition, affect or personal hygiene.

## 12.2. Escala de Acatisia de Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale, BAS, BARS)

Los pacientes deben ser observados mientras están sentados y luego de pie mientras están enfrascados en una conversación (mínimo 2 minutos en cada posición). Los síntomas observados en otras situaciones también deben valorarse. Subsecuentemente, los fenómenos subjetivos deben ser recogidos por entrevista directa con el paciente.

### 1. Criterios objetivos

0. Normal, ocasionalmente movimientos nerviosos de las extremidades
1. Presencia de movimientos de inquietud característicos: movimientos de arrastrar las piernas o los pies o pasos pesados, balancearse sobre una pierna mientras se está sentado, y/o balancearse de un pie a otro o caminar sobre un mismo punto mientras se está de pie. Estos movimientos se observan durante menos de la mitad del tiempo en que se observa al paciente
2. Se observan fenómenos como los descritos en el punto anterior pero durante más de la mitad del tiempo de observación
3. El paciente está constantemente con movimientos de inquietud característicos y/o no consigue mantenerse sentado o de pie sin caminar o deambular durante el tiempo de observación

### 2. Criterios subjetivos (consciencia de la inquietud)

0. Ausencia de inquietud interna
1. Sensación no específica de inquietud interna
2. El paciente es consciente de su incapacidad de mantener sus piernas quietas o siente un deseo de mover las piernas y/o refiere un empeoramiento de su inquietud interna cuando se le requiere que se esté quieto
3. Consciencia de una intensa compulsión a moverse la mayoría del tiempo y/o el paciente refiere un fuerte deseo de caminar o deambular la mayoría del tiempo

### 3. Criterios subjetivos (malestar relativo a la inquietud)

0. Ausencia de estrés
1. Leve
2. Moderado
3. Grave

### 4. Valoración clínica global de la acatisia

0. Ausente: sin evidencia de consciencia de inquietud. La observación de movimientos característicos de acatisia sin que el paciente refiera inquietud interna o deseo compulsivo de mover las piernas deberá ser clasificado como pseudoacatisia
1. Cuestionable: tensión interna no específica y movimientos de arrastrar los pies
2. Acatisia leve: consciencia de inquietud en las piernas y/o la inquietud interna empeora cuando se requiere al paciente que se esté quieto. Están presentes los movimientos de arrastrar los pies pero no se observan necesariamente los movimientos de inquietud característicos de la acatisia. Esta condición causa muy poco o no causa estrés
3. Acatisia moderada: consciencia de inquietud como la descrita para la acatisia leve, combinada con movimientos de inquietud característicos como balancearse de un pie a otro mientras se está de pie. Esta situación provoca estrés en el paciente
4. Acatisia marcada: la experiencia subjetiva de inquietud incluye un deseo compulsivo de andar o deambular. Sin embargo, el paciente es capaz de mantenerse sentado como mínimo 5 minutos. La situación es obviamente estresante
5. Acatisia grave: el paciente refiere una fuerte compulsión a deambular de un lado a otro la mayoría del tiempo. Es incapaz de sentarse o estirarse más de unos pocos minutos. Presenta una inquietud constante que se asocia con estrés intenso e insomnio

12.3. Escala de Acatisia de Simpson-Angus  
(Simpson-Angus Scale, SAS)

3

Señale la frase que mejor describa el estado del paciente
<b>Síndrome de Parkinson</b>
1. Expresión facial
0. Normal
1. Discretamente inexpresiva
2. Tiene dificultades para salivar o fruncir la frente
3. Expresión claramente de «máscara»
2. Temblor
0. No existe temblor
1. Temblor fino que desaparece con los movimientos voluntarios
2. Temblor moderado que no desaparece completamente con los movimientos voluntarios
3. Temblores persistentes
3. Acinesia
0. No está acinético
1. Disminución del movimiento de balanceo en la marcha. La longitud de cada paso es normal
2. Desaparición del balanceo de los brazos al andar. La longitud de cada paso es menor. Actitud general muy rígida
3. Marcha muy lenta y rígida
4. Rigidez
0. No existe rigidez
1. Se percibe hipertonía muscular al flexionar pasivamente la muñeca. Fenómeno de la rueda dentada percibido a la flexión pasiva del antebrazo
2. Rueda dentada muy marcada. La extensión pasiva del antebrazo es posible
3. La extensión pasiva del antebrazo es difícil
5. Acatisia
0. No existe
1. El paciente afirma que tiene la necesidad de moverse con frecuencia
2. El paciente afirma que le es imposible permanecer quieto en el mismo lugar
3. El paciente no puede estar quieto. Golpatea el suelo con los pies
6. Distonía
0. No existe
1. El paciente nota que una parte de su cuerpo tiene alguna dificultad para coordinar movimientos de balanceo
2. El paciente manifiesta dificultades en la coordinación de balanceos, pero aún puede controlarlo
3. El paciente manifiesta dificultades en la coordinación de balanceos y no puede controlarlo





# CONSENTIMIENTO Y ASENTIMIENTOS INFORMADOS

---

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### 1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### ***“Comparación entre el efecto de la clozapina y el de la risperidona sobre la agresividad en menores con trastorno disocial”***

*Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en este estudio de investigación. Este documento tiene toda la información sobre este estudio. Tómese el tiempo necesario para leerlo y haga cualquier pregunta que pudiera tener a su médico o personal del estudio de investigación.*

### 2.- EL INVESTIGADOR

*Dra. Myrthala Juárez Treviño, Investigador Principal.*  
Psiquiatra Infantil y de la Adolescencia. Estudiante del Doctorado en Medicina.  
Unidad de Psiquiatría y Psicología Infantil de Pediatría-Consulta Externa  
Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil  
Aldama #460 Col. San Rafael, Guadalupe, N.L.  
Tel. cel. 81-14-71-63-37

### 3.- ACERCA DE ESTE ESTUDIO.

*El trastorno disocial se caracteriza por presentar conductas agresivas, irritabilidad, falta de disciplina y seguimiento de órdenes.*

*Algunos estudios científicos han comprobado la utilidad de medicamentos para el manejo y control de la agresividad, entre ellos, la clozapina y la risperidona, los cuales están incluidos dentro del cuadro básico de medicamentos en las Instituciones de Salud Pública en México.*

### 4.- ¿PARA QUE SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

*El propósito de este estudio es comparar la eficacia de la clozapina y la risperidona en el tratamiento de conducta agresiva en menores de edad que presentan trastorno disocial de la conducta.*

“Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad”

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

Los datos de esta investigación serán utilizados para saber si uno es más efectivo que otro.

Esto nos dará oportunidad de conocer mejor el manejo más adecuado para este tipo de conducta.

### 5.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Para participar en este estudio se debe tener entre 6 y 16 años de edad, presentar una conducta que cumpla con las características de un trastorno disocial lo cual haya provocado problemas en la escuela, la casa y/o con los amigos.

No deben padecer convulsiones, crisis epilépticas, enfermedades cerebrales, esquizofrenia, trastorno bipolar, retraso mental, autismo ni presentar datos de abuso de drogas y/o alcohol.

Si son mujeres, no deben estar embarazadas.

Si los pacientes tienen vida sexual activa, deben usar anticonceptivos.

### 6.- ¿QUÉ SE ME PEDIRÁ QUE HAGA?

Si usted acepta que su hijo(a) participe en el estudio, se le pedirá que asista a consulta en 7 ocasiones durante los próximos 4 meses donde se aplicarán cuestionarios, se tomarán muestras de sangre y se tomarán signos vitales al paciente de acuerdo al siguiente esquema:

	Visita 1 (Inicial)	Visita 2 (1ª. Semana )	Visita 3 (2ª. Semana)	Visita 4 (4ª. Semana)	Visita 5 (6ª. Semana)	Visita 6 (8ª. Semana)	Visita 7 (12ª. Semana)	Visita 8 (16ª. Semana)
Cuestionarios	X			X		X	X	X
Signos vitales	X	X	X	X	X	X	X	X
Exámenes Laboratorio			X	X		X		X

Los cuestionarios a contestar son dos: uno de 120 preguntas cuyas repuestas son del 0 al 2 y otro de 4 preguntas con respuestas del 0 al 4.

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

*En cada visita se revisará la dosis de los medicamentos y si acaso se han presentado efectos adversos.*

*La duración de cada visita será de 15 a 30 minutos.*

*El diagnóstico y tratamiento realizados en este estudio para este tipo de problema son iguales (estándar) a los aplicados de manera convencional. La diferencia estriba en la aplicación de escalas y tomas de muestras de sangre para una medición más precisa de su evolución*

### **7.- ¿QUÉ LE PODRÍA PASAR A MI HIJO(A) AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

*En ocasiones se pueden presentar síntomas como sueño excesivo, dolor de cabeza, salivación, dolor torácico, estreñimiento. Por lo general, estos síntomas aparecen en los primeros días en que se toma el medicamento y tienden a desaparecer de manera espontánea.*

*Podría presentarse disminución en la cuenta de glóbulos blancos en la sangre o aumento en los niveles de glucosa, razones por las cuales se toman los signos vitales y exámenes de sangre durante el estudio, ya que en caso de que se detecte alguna reacción que ponga en riesgo la integridad física del paciente, se suspenderá su participación.*

*En todo momento, usted tiene derecho a dejar de participar en el estudio si así lo considera.*

### **8.- ¿QUIÉN PAGARÍA LAS CUENTAS DEL HOSPITAL O DEL MÉDICO EN CASO DE QUE PASE ALGO?**

*Es poco probable que la participación en este proyecto dé como resultado un daño a los participantes. Si existe una lesión secundaria al estudio, el sujeto deberá notificar al Investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil con gastos cubiertos por el Seguro de Responsabilidad Profesional AFIRME a nombre de la Dra. Myrthala Juárez Treviño Póliza #0512-000002-01*

### **9.- ¿QUÉ BENEFICIOS TENGO POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

Brinda la oportunidad de recibir una opción de **tratamiento con estrecha vigilancia** a la agresividad mostrada por su cuadro clínico con el beneficio de lograr un mejor comportamiento en la casa, escuela y con los amigos.

Además, los resultados de esta investigación serán dados a conocer a la comunidad médica, lo cual contribuirá al conocimiento científico sobre el manejo de este trastorno.

**10.- ¿CON QUÉ OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO SE CUENTAN EN CASO DE NO ACEPTAR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

El uso de la clozapina y la risperidona son de las mejores opciones para el manejo de la agresividad. Son medicamentos empleados de manera convencional en el tratamiento de este trastorno. En caso de no aceptar participar en el estudio, podrían usarse tanto éstos como algún otro neuroléptico o antimicrobiano para su manejo.

**11.- ¿CÓMO PROTEGERÁ MI PRIVACIDAD?**

Los datos demográficos, las evaluaciones de las visitas, las escalas contestadas y los resultados de los exámenes se guardarán en un expediente señalado con un folio consecutivo y las iniciales del paciente al cual sólo tendrá acceso el Investigador Principal y el Analista Estadístico.

El expediente será resguardado en un mueble archivero independiente del Archivo General.

Los datos obtenidos se estudiarán y publicarán en conjunto sin personalizarlos.

Esto quiere decir que el nombre del paciente **no** se asociará con sus respuestas ni con los resultados de la investigación y se identificará sólo por su número asignado.

**12.- ¿TENDRÉ ALGO QUE PAGAR DURANTE LA INVESTIGACIÓN?**

No. Todos los gastos correrán por cuenta del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil / Seguro Popular, ya que los procedimientos empleados van de acuerdo al tratamiento convencional del trastorno.

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

*En caso de desabasto de medicamentos o problemas con la realización de exámenes de laboratorio, los gastos de los mismos correrán por cuenta del Investigador Principal.*

### **13.- ¿RECIBIRÉ ALGUN PAGO O INCENTIVO POR MI PARTICIPACIÓN?**

*Ningún pago es ofrecido. Sin embargo, si tiene dificultades para transportarse, por favor comuníquese al Investigador Principal quien buscará la manera de proporcionárselo.*

### **14.- ¿QUÉ VA A PASAR SI ME ARREPIENTO DE PARTICIPAR?**

*Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse en cualquier momento sin que esto signifique represalias. Su hijo(a) continuará siendo atendido(a) de la manera convencional. Para retirarse del estudio, por favor contacte al Investigador Principal: Dra. Myrthala Juárez Treviño, Psiquiatra de la Consulta Externa Pediatría, Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil.*

### **15.- SI TENGO PREGUNTAS, ¿A QUIEN PUEDO LLAMAR O COMUNICARME?**

*Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, reporte de daños, reacciones adversas al medicamento o dudas, por favor hable con el Investigador Principal: Dra. Myrthala Juárez Treviño al tel. 044-81-14-71-63-37*

*En caso de dudas de mis derechos como paciente comunicarse con:*

Dr. Adrián Patton Leal  
Presidente del Comité de Ética  
Teléfono de Contacto: 8131-3232 Ext. 50200

*Recuerde que este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil.*

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00



Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.

## PARTE 2: FIRMAS QUE DOCUMENTAN EL ACUERDO

### 16.- ACUERDO

Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.

Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.

Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.

<i>Fecha</i>	<i>Firma del (la) Sujeto</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>

<i>Fecha</i>	<i>Firma del Primer Testigo</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>

<i>Relación del Primer Testigo con el Sujeto del Estudio</i>	<i>Dirección</i>

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Firma del Segundo Testigo</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>
_____	_____	
<i>Relación del Segundo Testigo con el Sujeto del Estudio</i>	<i>Dirección</i>	

**II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO**

*He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.*

_____	_____	<u><b>Dra. Myrthala Juárez Treviño</b></u>
<i>Fecha</i>	<i>Firma de la Persona que Obtuvo el Consentimiento/Investigador Principal</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00



## ASENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE 12 AÑOS

### **“Comparación entre el efecto de la clozapina y el de la risperidona sobre la agresividad en menores con trastorno disocial”**

*Hola, mi nombre es Myrthala Juárez Treviño y soy investigadora del Hospital Regional Materno-Infantil de Alta Especialidad, que está tratando de saber las diferencias de cómo actúan dos medicamentos en el tratamiento de la agresividad.*

*El propósito de este estudio es comparar su eficacia.*

*Se te pide a participar en este estudio porque si la agresividad puede controlarse, los problemas en casa, en la escuela y con los amigos habrán de disminuirse.*

*Yo seré la responsable de este estudio que se llevará a cabo en el Hospital Regional Materno-Infantil de Alta Especialidad por dos años.*

*¿En qué vas a participar? Asistirás a consulta 7 veces durante los próximos 4 meses donde se te tomarán los signos vitales y te tomarán muestras de sangre en 4 ocasiones. Tu mamá o tutor llenará cuestionarios en 4 de las visitas.*

*A fin de mantener todo en privado, tu nombre no será utilizado en los formularios que obtengamos de ti. Estos serán reemplazados por números de identificación consecutivos.*

*Quien(es) te cuida(n) ha(n) dicho que está bien para ti participar en este estudio de investigación. Tú no tienes que estar en este estudio si no quieres. Puedes cambiar de opinión en cualquier momento y puedes decirle a tu mamá, papá, a quien te cuida o al Investigador.*

\_\_\_ No, no quiero estar en este estudio.

\_\_\_ Si, quiero estar en este estudio.

Fecha

Nombre del Niño

Edad

“Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad”

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

**Declaración de los Padres o tutores.**

Fecha	Firma del Padre o Tutor	Nombre en letra de molde
-------	-------------------------	--------------------------

Fecha	Firma de la Madre o Tutor	Nombre en letra de molde
-------	---------------------------	--------------------------

Fecha	Firma del Primer Testigo	Nombre en letra de molde
-------	--------------------------	--------------------------

Relación del Primer Testigo con el Sujeto del Estudio	Dirección
---	-----------

Fecha	Firma del Segundo Testigo	Nombre en letra de molde
-------	---------------------------	--------------------------

Relación del Segundo Testigo con el Sujeto de Estudio	Dirección
---	-----------

**Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento.**

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al menor en la medida de su capacidad de entender.
2. He respondido a todas las preguntas del sujeto en relación con esta investigación.
3. El menor acepta participar en la investigación.
4. Creo que la participación del menor es voluntaria.
5. El Médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentimiento físico o emocional del sujeto en cualquier momento de la investigación cuando dicho disentimiento sea relativo a algo que se hace únicamente con los fines de esta investigación.

Fecha	Firma de la persona que lleva a cabo el asentimiento.	<u>Dra. Myrthala Juárez Treviño</u> Nombre
-------	---	---

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

## ASENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE 12 a 14 AÑOS

### **“Comparación entre el efecto de la clozapina y el de la risperidona sobre la agresividad en menores con trastorno disocial”**

*Los investigadores del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil estamos realizando un estudio de investigación donde estamos tratando de comparar la eficacia de dos medicamentos en el tratamiento de la agresividad. El propósito de este estudio es determinar si ambos medicamentos funcionan igual.*

*Se pide la participación de muchachos como tú debido a que si la agresividad en la conducta puede controlarse, los problemas que se tienen en la casa, escuela y con los amigos disminuirían.*

*La responsable de este estudio es la Dra. Myrthala Juárez Treviño, Psiquiatra Infantil del Depto. de Pediatría, Consulta Externa del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil, tel. 044-81-14-71-63-37*

*El estudio se llevará a cabo en el Depto. de Pediatría, Consulta Externa del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil por dos años.*

*Se te pedirá que asistas a consulta 7 veces durante los próximos 4 meses donde se te tomarán los signos vitales. Te tomarán muestras de sangre en 4 ocasiones. Tu mamá o tutor llenará cuestionarios en 4 de las visitas.*

*Los cuestionarios contestados así como los datos obtenidos durante las visitas se guardarán en un archivero cerrado con llave para hacer la investigación. Tu nombre no estará en las formas; sólo las iniciales. A los expedientes se les pondrá un número consecutivo de identificación. La información se mantendrá en privado.*

*Sólo el investigador y tú sabrán las respuestas a las preguntas.*

“Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad”

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

*Las únicas personas autorizadas a saber las respuestas son las personas que trabajan en el proyecto de investigación.*

*Tu(s) padre(s) han dicho que está bien para ti participar en este estudio de investigación. Tú no tienes que estar en este estudio si no quieres. Puedes cambiar de opinión en cualquier momento decírselo a tu mamá, papá, tutor o al Investigador.*

\_\_\_\_ No, no quiero estar en este estudio.

\_\_\_\_ Si, quiero estar en este estudio.

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Nombre del Menor</i>	<i>Edad</i>

**Declaración de los Padres o tutores.**

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Firma del Padre o Tutor</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Firma de la Madre o Tutor</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>

_____	_____	_____
<i>Fecha</i>	<i>Firma del Primer Testigo</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>

_____	_____
<i>Relación del Primer Testigo con el Sujeto de Estudio</i>	<i>Dirección</i>

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

<p>Sello y firma del Comité de Aprobación.</p>
--



\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Firma del Segundo Testigo*

\_\_\_\_\_  
*Nombre en letra de molde*

\_\_\_\_\_  
*Relación del Segundo Testigo  
con el Sujeto de Estudio*

\_\_\_\_\_  
*Dirección*

Declaración de la persona que lleva a cabo la discusión del Asentimiento.

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al menor en la medida de su capacidad de entender.
- 2.
3. He respondido a todas las preguntas del sujeto en relación con esta investigación.
4. El menor acepta participar en la investigación.
5. Creo que la participación del menor es voluntaria.
6. El Médico y el personal del estudio aceptan respetar el disentimiento físico o emocional del sujeto en cualquier momento de la investigación cuando dicho disentimiento sea relativo a algo que se hace únicamente con los fines de esta investigación.

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
*Firma de la persona que lleva  
a cabo el asentimiento.*

Dra. Myrthala Juárez Treviño  
*Nombre*

\_\_\_\_\_  
"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

## ASENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES ENTRE 14 y 18 AÑOS

### *“Comparación entre el efecto de la clozapina y el de la risperidona sobre la agresividad en menores con trastorno disocial”*

*Se te pide participar en un estudio de investigación. Antes de tu permiso para ser voluntario, es importante que leas la siguiente información y hacer tantas preguntas como sea necesario para asegurarse de que entiendes lo que se le pide que haga.*

#### ASENTIMIENTO INFORMADO

*Los investigadores del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno-Infantil estamos haciendo un estudio de investigación donde tratamos de aprender acerca de la eficacia de dos medicamentos en el tratamiento de la agresividad. El propósito de este estudio es compararlos entre sí.*

#### PROCEDIMIENTOS

*Se te pedirá que asistas a consulta 7 veces durante los próximos 4 meses donde se te tomarán los signos vitales. Te tomarán muestras de sangre en 4 ocasiones.*

*Tienes el derecho a negarte a que tu información sea incluida en la investigación. Al negarte no pone en peligro el recibir cualquier servicio relacionado con tu salud.*

#### CUESTIONARIOS.

*Tu mamá o tutor llenará cuestionarios en 4 de las visitas. Los cuestionarios serán dos: uno de 113 preguntas que se calificarán del 0 al 2 y otro de 4 preguntas que se calificarán del 0 al 4. Las preguntas serán sobre tu conducta presentada entre las visitas.*

---

“Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad”

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00

**GRABACIÓN EN VIDEO.**

*No habrá grabación de video ni toma de fotografías.*

**ENTREVISTAS.**

*Las citas tendrán una duración entre 15 y 30 minutos. La programación y el contenido de ellas se muestran en el siguiente esquema:*

	Visita 1 (Inicial)	Visita 2 (1ª. Semana)	Visita 3 (2ª. Semana)	Visita 4 (4ª. Semana)	Visita 5 (6ª. Semana)	Visita 6 (8ª. Semana)	Visita 7 (12ª. Semana)	Visita 8 (16ª. Semana)
Cuestionarios	X			X		X	X	X
Signos vitales	X	X	X	X	X	X	X	X
Exámenes Laboratorio			X	X		X		X

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

*En ocasiones, cuando se comienzan a tomar estos medicamentos se presenta somnolencia (mucho sueño), dolor de cabeza, salivación, dolor torácico o estreñimiento. Por lo general, estos síntomas aparecen en los primeros días en que se toma el medicamento y tienden a desaparecer de manera espontánea.*

*Aunque es poco probable, podría presentarse disminución en la cuenta de glóbulos blancos en la sangre o aumento de los niveles de glucosa.*

*Es por ello que se toman los signos vitales y exámenes de sangre durante el estudio, ya que en caso de que se detecte alguna reacción que ponga en riesgo tu integridad física, se suspenderá tu participación.*

**LOS BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN**

*Al participar en la investigación, tendrás la oportunidad de recibir una opción de tratamiento con estrecha vigilancia. Si la agresividad en la conducta*

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

*puede controlarse, los problemas que tuvieras en la casa, escuela y con los amigos disminuirán.*

*Además, los datos obtenidos contribuirán al conocimiento científico médico sobre el manejo de este trastorno.*

### **CONFIDENCIALIDAD Y ALMACENAMIENTO DE DATOS**

*Los datos demográficos, las evaluaciones de las visitas, las escalas contestadas y los resultados de los exámenes se guardarán en un expediente señalado con un folio consecutivo y tus iniciales a los cuales sólo tendrán acceso el Investigador Principal y el Analista Estadístico.*

*El expediente será resguardado bajo llave en un mueble archivero independiente del Archivo General.*

*Los datos obtenidos se estudiarán y publicarán en conjunto sin personalizarlos. Esto quiere decir que tu nombre no se asociará con tus respuestas ni con los resultados de la investigación y se identificará sólo por su número asignado.*

*Tu(s) padre(s) han dicho que está bien para ti participar en este estudio de investigación. Tú no tienes que estar en este estudio si no quieres. Puedes cambiar de opinión en cualquier momento y decírselo a tu mamá, papá o al Investigador.*

\_\_\_ *No, no quiero estar en este estudio.*

\_\_\_ *Si, quiero estar en este estudio.*

<i>Fecha</i>	<i>Nombre del Joven</i>	<i>Edad</i>
--------------	-------------------------	-------------

"Clozapina y Risperidona en el manejo de la agresividad"

Forma de Consentimiento de Investigación

Junio, 2013 ver2013\_01

Iniciales del Participante: \_\_\_\_\_

Sello y firma del Comité de Aprobación.

Formato\_ICF\_00







## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

### **Biografía:**

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 27 de diciembre de 1961

### **Educación Profesional:**

Médico Cirujano y Partero el 31 de julio de 1984, Universidad Autónoma de Nuevo León

Especialidad en Psiquiatría el 28 de febrero de 1989, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, U.A.N.L.

Sub-Especialidad en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia el 28 de febrero de 1991, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, U.A.N.L.

Mstría. en Psicoanálisis el 5 de septiembre de 2007 por la Asociación Regiomontana de Psicoanálisis, A.C., Monterrey, N.L.

Psicoanalista Didacta 6 de septiembre de 2012 por el Centro de Educación e Investigación en Psicoanálisis de Monterrey, A.C. / International Psychoanalytical Association.

### **Experiencia Profesional:**

- Jefe del Servicio de Psicología y Psiquiatría Infantil del Hospital Infantil de Monterrey de 1991 a 2009
- Personal Docente Tiempo Completo Asociado “A” de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 2016.

- Coordinadora del Programa de Postgrado de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia desde 2016.
- Miembro del Núcleo Académico del Depto. De Psiquiatría del Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González”, UANL
- Coordinadora de Maestrías Profesionalizantes de la Fac. de Medicina UANL desde 2018.

**CÉDULA PROFESIONAL:** 1119974.

**CÉDULA PROFESIONAL DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA:** AEIE-008518.

**CÉDULA PROFESIONAL DE SUB-ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA:** AEIE-008519.

**Membresías:**

- Asociación de Psiquiatría del Noreste, APNE, desde 1998.
- Asociación de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia del Noreste, APIAN, desde 2007
- Asociación Psiquiátrica Mexicana, APM, desde 2001
- Asociación Mexicana de Psiquiatría Infantil, AMPI, desde 1999
- Grupo de Expertos para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad desde 2007
- International Psychoanalytical Association, IPA, desde 2013
- American Society of Hispanic Psychiatry, ASHP, desde 2018

**Artículos publicados:** 9

**Otras distinciones:**

- Presidente de la Asociación de Psiquiatría del Noreste 2003-2005
- Presidente Fundadora de la Asociación de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia del Noreste 2007-2009
- Presidente del Centro de Educación e Investigación en Psicoanálisis de Monterrey, A.C. 2016-2018
- Reconocimiento por la Subsecretaría de Educación Superior e Investigación Científica (SESIC) de la Secretaría de Educación Pública en el Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP).

**CERTIFICACIONES:**

Certificación por el Consejo Mexicano de Psiquiatría en 2000.

Recertificación por el Consejo Mexicano de Psiquiatría 2005, 2010, 2016

Certificación por el Consejo Mexicano de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia 2016.

**OTROS ESTUDIOS:**

Instructor de Lengua Inglesa, junio 1985, Instituto Mexicano-Norteamericano de Relaciones Culturales, IMNRC

Nivel Medio Instrumentista de Piano, septiembre 1983, Escuela Superior de Musica y Danza de Monterrey, INBA

Nivel Medio Lengua Francesa, mayo 1981, Alliance Francaise de Monterrey, A.C.

Diplomado en Educacion Musical, Julio 1993, Formacion Educativa y Musical, A.C., FORMUS.