



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF AGGRESSIVENESS

Manuel José Mejías Estévez, Rocío Domínguez Álvarez

drmjme@hotmail.com

Agresividad, fármacos

aggressiveness, drugs

RESUMEN

La agresividad se define según la Real Academia Española de la Lengua como “*tendencia a actuar o a responder violentamente*”, fenómeno observable desde la realidad de nuestra sociedad. Aunque no constituya un diagnóstico médico por si mismo, es un término que describe también cómo una enfermedad o un tumor en particular que aparece, crece o se disemina rápido, así como se usa para describir un tratamiento que es más intenso que el habitual. Desde la salud mental consideramos las conductas agresivas aquellas que tienen como propósito causar daño a otra persona. Aunque la agresividad va con frecuencia acompañada de agitación psicomotriz, no debe confundirse con ella.

En este trabajo, consideraremos la agresividad bajo una perspectiva de tratamiento farmacológico dirigida a lo conductual, donde la base siempre será psicológica y con más frecuencia la terapia cognitivo-conductual. Dentro de los fármacos, valoraremos según la evidencia la eficacia de los antipsicóticos, antidepresivos, entre otros, para la agresividad según los escenarios médicos más frecuentes en la práctica clínica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

ABSTRACT

Aggressiveness is defined according to the Royal Spanish Academy of Language as "tendency to act or respond violently", a phenomenon observable from the reality of our society. Although not a medical diagnosis in itself, it's a term that also describes how a particular disease or tumor appears, grows, or spreads quickly, as well as is used to describe treatment that is more intense than usual. From mental health we consider aggressive behaviors those whose purpose is to cause harm to another person. Although aggressiveness is frequently accompanied by psychomotor agitation, it shouldn't be confused with that.

In this paper, we consider aggressiveness from the perspective of behavioral pharmacological treatment, where the basis will always be psychological therapy and more frequently cognitive-behavioral therapy. Within the drugs, we assess the evidence based on the efficacy of antipsychotics, antidepressants, among others, for aggressiveness according to the most frequent medical situations in clinical practice.

INTRODUCCION

La agresividad se define según la Real Academia Española de la Lengua como *"tendencia a actuar o a responder violentamente"*, fenómeno observable desde la realidad de nuestra sociedad. Aunque no constituya un diagnóstico médico por si mismo, es un término que se describe también cómo una enfermedad o un tumor en particular que aparece, crece o se disemina rápido, usándose también para describir un tratamiento que es más intenso que el habitual. La agresividad es un estado emocional que consiste en sentimientos de odio y deseos de dañar a otra persona, animal u objeto, en las dimensiones físicas y/o emocionales. También es un término utilizado para referirse al "brío, la pujanza y la decisión para emprender algo y enfrentarse sus dificultades", encontrándose este aspecto positivo fuera del análisis que nos ocupa.

Desde la salud mental consideramos las conductas agresivas aquellas que tienen como propósito causar daño a otra persona, siendo en ocasiones los sanitarios los destinatarios de las mismas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

Estas agresiones a sanitarios se han incrementado enormemente en los últimos años, siendo generalmente verbales y más físicas en las unidades de salud mental y de urgencias/emergencias. Aunque la agresividad va con frecuencia acompañada de agitación psicomotriz, no debe confundirse con ella.

No podemos olvidar que la principal víctima es el propio enfermo y su entorno, destacando en este último sobre todo los cuidadores. Para un familiar lo más angustioso suele ser las conductas depresivas, seguidas de la agitación y la agresividad (van desde irritabilidad, conductas motoras aberrantes hasta delirios) y apatía (lo que menos suele preocupar son la desinhibición o euforia).

Podría decirse que la agresividad es un conjunto de patrones de actividad que pueden manifestarse con intensidad variable, desde las expresiones verbales y gestuales hasta la agresión física. El lenguaje cotidiano asocia la agresividad con la falta de respeto, la ofensa o la provocación. Se puede clasificar la agresividad según M. Mejias 2022©:

1) Modo de acción:

- a. Activa. Actividad violenta y directa.
- b. Pasiva. Actividad en forma de sabotaje.
- c. Mixta o secuencial. Suele comenzar siendo pasiva para posteriormente pasar a ser activa (el ciclo puede cambiarse, alternarse e incluso asociarse al mismo tiempo).

2) Mecanismos de acción:

- a. Verbal. Su principal descripción es la realización de insultos e improperios a otra persona.
- b. Gestual. Representada sobre todo por la expresión facial y también de los miembros sobre todo superiores (manos: posición, movimiento...). Suele asociarse y confundirse con el siguiente tipo de agresividad.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

- c. Física. Se traduce en cualquier acción del cuerpo que se utilice directa o indirectamente con objetos para producir daño a personas (si es al entorno de la persona agredida se habla de agresividad indirecta): golpes, puñetazos, patadas, arañazos...
- d. Indirecta. Sobre los objetos próximos de la persona afectada para amedrentar o atemorizar.

3) Destinatarios:

- a. Progenitores o figuras paternas.
- b. Figuras de autoridad: profesores, policías...
- c. Iguales (intra o interespecífica): bullying escolar (alumnos), acoso laboral...
- d. Dismetría (origen desde figura con más poder y funcionalidad hacia persona vulnerable): jefe hacia empleado, cuidador hacia la persona cuidada...

4) Según papel del estímulo:

- a. Reactiva. Reacción a un estímulo aversivo (insulto, empujón...).
- b. Instrumental o proactiva. No se produce como reacción a un estímulo, sino que tiene como finalidad alcanzar una serie de reforzadores (répido económico, posición social...).

Es importante destacar que la agresividad puede originarse por factores internos o externos a la persona. Entre los factores externos destacan los cambios emocionales (depresión, neurosis, bipolaridad) y la adicción a las drogas, incluyéndose el alcoholismo. Además, la agresividad puede llegar a convertirse en el eje fundamental de algunos trastornos psicológicos definidos en salud mental como el trastorno de explosividad, hiperactividad, etc. Sobre los factores internos considerar las enfermedades más ligadas con el síntoma agresividad:

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

- 1) Trastorno límite de la personalidad.
- 2) Demencias.
- 3) Trastorno de Estrés Postraumático (TEP).
- 4) Traumatismo cráneo-encefálico (TCE).
- 5) Trastorno por déficit de atención o de hiperactividad (TDAH).
- 6) Trastorno del espectro autista (TEA).
- 7) Trastorno de conducta desafiante.
- 8) Trastorno de Asperger.
- 9) Trastorno generalizado del desarrollo.
- 10) Otros.

PECULIARIDADES EN LA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL

Es un grupo de pacientes en los que también puede acontecer la agresividad, más allá de un fenómeno que podría considerarse fisiológico en el desarrollo madurativo. Algunos autores los engloban dentro de los Trastornos de conducta disruptiva. Destaca el autismo y los trastornos de déficit de atención o de hiperactividad (TDAH) debido al aumento de su diagnóstico en los últimos años. Los tratamientos psicológicos tienen un efecto menor, sin que exista evidencia suficiente para aconsejar una terapia frente a otra.

Los trastornos de comportamiento agresivo se encuentran entre los comportamientos que se pueden observar habitualmente en este grupo de población (rabietas discusiones excesivas, peleas, robos, actitudes de desafío y resistencia a la autoridad, etc.). Estos trastornos, que incluyen trastorno oposicionista o negativista desafiante y los trastornos de conducta (TC), con frecuencia llaman la atención cuando interfieren cada vez en mayor medida con el rendimiento escolar, las relaciones familiares y con sus compañeros. Muy asociados en niños con TDAH.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

Mención especial merece el trastorno del espectro autista que se reconoce cada vez más como un problema de salud pública, donde la irritabilidad y la agresividad están muy presentes, afectando negativamente con mucha frecuencia la vida de estos enfermos, así como las de sus familias.

Por último, tener presente la agresividad dentro del contexto del síndrome de estrés postraumático.

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA PARA LA AGRESIVIDAD

Aunque no sea el objeto principal de este estudio, debemos hacer hincapié en el mismo dado que ambas terapias deben combinarse para mejorar la efectividad del tratamiento, así como la mejora de la calidad de vida del paciente y entorno. Tiene además una utilidad para la prevención y detección precoz de la agresividad, dado que se centra en los signos fisiológicos que pueden aparecer: hipersudoración (especialmente en manos, frecuentemente asociada a la necesidad de cerrar los puños y exponer fuerza), taquicardia, taquipnea... Destacamos utilidad según las revisiones sistemáticas recientes en la literatura científica:

1. La Terapia Cognitivo-Conductual es una de las más estudiadas y eficaces para la agresividad, dado que examina para el sujeto los pensamientos y emociones ligadas a las situaciones que potencialmente activan la agresividad como un eje conductual no adecuado para el sujeto. Útil en todas las edades, como por ejemplo en el trastorno de estrés postraumático en niños y adolescentes.
2. La Terapia de Aceptación y Compromiso pretende ir un poco más allá de la anterior y de forma complementaria plantea métodos básicos para que la persona agresiva maneje la agresividad:
 - a. Toma de distancia tanto de los pensamientos, sentimientos, sensaciones y emociones que suelen disparar de forma automática las respuestas agresivas.
 - b. Hacer conscientes los intereses propios en las diferentes situaciones, porque el comportamiento impulsivo se convierte en una descarga emocional que en realidad no interesa para el bienestar emocional y social del interesado/a.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

- c. Estar siempre en el momento presente, que es desde donde se puede evaluar lo que está ocurriendo, para poder así tener conciencia de lo que ocurre en el presente, y no responder a antiguos problemas o conflictos posibles futuros porque distorsionan enormemente la capacidad de juicio actual.
3. Mindfulness, como complemento también a todo lo anterior, porque aporta, entre otras cosas, la meditación para observar la realidad en el momento presente (atención plena), sin el propósito de juzgar para ser libre en la apertura y aceptación de la realidad presente.
4. Intervención asistida con animales y la intervención de mascotas-robot. Efecto positivo en la agitación, agresividad, calidad de vida dado que mejora los comportamientos sociales y la actividad física. Destacable la reducción de depresión. Terapia de interés en pacientes con demencia donde el trabajo cognitivo se encuentra limitado.
5. Ejercicio físico supervisado, mejora la impulsividad y los síntomas depresivos, especialmente en ancianos con demencia.
6. Musicoterapia. Útil para enfermos con demencias institucionalizados cuando se apliquen al menos 5 sesiones, se realiza de forma individualizada e interactiva, ya que reduce los síntomas depresivos y mejora los problemas conductuales (aunque no es tan claro el beneficio para la agresividad).

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE LA AGRESIVIDAD

El análisis de la terapéutica de la agresividad exige una diferenciación básica entre población adulta e infanto-juvenil. Para ello hemos realizado una revisión sistemática de la evidencia científica adaptada a nuestro entorno europeo en el aspecto de consenso en los diagnósticos y disponibilidad de los tratamientos. Existe una carencia de evidencia científica que recomiende unos tratamientos sobre otros en los casos de agresividad en situaciones de urgencias y emergencias (incluidas las unidades de salud mental de agudos).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

1. Adultos

El fenómeno de la agresividad, donde está siendo cada vez más estudiado por motivos de aumento de la esperanza de vida, es en la población anciana, especialmente a aquella que desarrolla algún tipo de demencia, especialmente relacionada la de la Enfermedad de Alzheimer.

Los síntomas conductuales y psicológicos en la demencia, entre los que se encuentra la agresividad, son factores de riesgo fundamentales importantes para el ingreso precoz en un entorno residencial dado que se asocia a un curso de demencia potencialmente más grave con el tiempo. El tratamiento requiere siempre medidas no farmacológicas que se asocian a las farmacológicas, las cuáles especificamos a continuación:

- 1) Antipsicóticos en general como posible Tratamiento farmacológico de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia, especialmente estudiados en Alzheimer, entre los que destacan:
 - a. Atípicos. Los datos indican mayor eficacia frente a agresividad, enfado e ideas paranoicas dado que mejoran en general la función cognitiva frente a placebo y sobre todo una vez que las medidas no farmacológicas no son efectivas o cuando existe riesgo de autolesiones y/o daños a terceros. El tiempo de tratamiento debe limitarse al menor plazo en la medida de lo posible (riesgo de ACVA), teniendo en cuenta que la interrupción del mismo se asocia a mayor riesgo de recaída.
 - i. Olanzapina. El más eficaz para agitación y agresividad (también puede ser beneficioso que para otros síntomas psicóticos en demencia). Tiene la ventaja de poder administrarse por vía oral, intramuscular y endovenosa.
 - ii. Quetiapina.
 - iii. Risperidona. Según los estudios, junto al aripiprazol, pueden tener más eficacia que los otros antipsicóticos, especialmente útil en síntomas severos frente al resto. Útil para la administración vía oral dentro en situaciones de urgencias/emergencias.
 - iv. Aripiprazol. Útil para la administración vía oral dentro en situaciones de urgencias/emergencias.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

- b. Típicos o convencionales. La evidencia de su eficacia en demencias para el manejo de la agresividad y otros síntomas psicóticos no están clara como en la agresividad de pacientes psicóticos “clásicos”. Este grupo farmacológico tiene mayor riesgo de mortalidad y de accidente cerebrovascular (ACVA) que los atípicos.
- i. Haloperidol es el fármaco más utilizado de este grupo. para agitación en demencia. Tiene la ventaja de poder administrarse por vía oral (comprimidos y solución), intramuscular, endovenosa y subcutánea. El riesgo de secundarismos es mayor en este grupo de antipsicóticos típicos. En ancianos parece que existe mayor riesgo de mortalidad con antipsicóticos típicos como haloperidol frente a los atípicos.

2) Antidepresivos

- a. ISRS. Ofrecen buena tolerancia y respuesta terapéutica. Mejora la depresión asociada.
- i. Citalopram resultó ser más eficaz que el placebo y otros antidepresivos tanto en el tratamiento domiciliario como hospitalario a corto plazo de los síntomas psicóticos y los trastornos del comportamiento (sobre todo agitación) en pacientes demenciados no deprimidos. Reduce por tanto la agitación. Fármaco seguro dado que no aumenta el riesgo de arritmias ventriculares ni de mortalidad, aunque pueda provocar prolongación del QT y a veces empeoramiento de la función cognitiva.
- ii. Sertralina. Es un buen tratamiento para pacientes deprimidos con demencia y para disminuir la agitación. Seguridad similar a Citalopram.
- iii. Trazodona. Es una buena alternativa para manejar los síntomas conductuales asociados a la demencia, además de su potencial antidepresivo como tal. Para algunos autores y unidades clínicas, debe considerarse de 1ª elección (1ª línea) en el uso ambulatorio.

3) Anticonvulsivantes. Pueden ser una buena opción en el trastorno límite de personalidad para el manejo de la agresividad, aunque existe evidencia limitada.

- a. Carbamazepina. Mejora la agitación y la agresividad en pacientes con demencia, especialmente Alzheimer, aunque no constituyen un tratamiento de base para este grupo de enfermedades. Parece el fármaco más a tener en cuenta en este grupo terapéutico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

- b. Gabapentina. No parece que ofrezca beneficios frente a agresividad/agitación.
- c. Ácido valproico. No parece que ofrezca beneficios frente a agresividad/agitación.
- 4) Fármacos antidecencia.
 - a. Memantina: antagonista competitivo del receptor NMDA (representante de uno de los grupos de fármacos antidecencia). Tratamiento de los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer que puede asociarse a los inhibidores de la colinesterasa (siguiente punto). La memantina puede:
 - i. Mejorar agresividad.
 - ii. Disminuir la agitación.
 - iii. Mitigar la psicosis.
 - iv. Puede considerarse de 1ª línea en el uso ambulatorio después de trazodona y donepezilo.
 - b. Inhibidores de la colinesterasa (función de mejora cognitiva, comportamental incluido frenar el deterioro de las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria). Más eficacia en Alzheimer, también en demencia Parkinson y controversia en Demencia de Cuerpos de Lewy. Pueden mejorar alguno de los síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo la depresión.
 - i. Rivastigmina (antidecencia como alcaloide terciario e inhibidor de las enzimas que metabolizan la acetilcolina).
 - ii. Donepezilo (específico en Alzheimer). También se usa en demencia por Parkinson. puede considerarse de 1ª línea en el uso ambulatorio tras trazodona.
 - iii. Galantamina.
- 5) Hipnóticos y sedantes
 - a. Benzodiacepinas (BDZ). Gran número de secundarismos sobre todo en ancianos.
 - i. Lorazepam. Sólo ha demostrado eficacia en periodos cortos de tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

En pacientes que han sufrido una lesión cerebral traumática o traumatismo craneoencefálico (TCE) es frecuente encontrar como secuelas agresividad y agitación. En estos casos debemos considerar lo siguiente:

- 1) Antipsicóticos atípicos: olanzapina. Es la alternativa práctica para la agresividad y la agitación cuando sea necesario en lugar de las benzodiacepinas y el haloperidol, dado que deben limitarse su uso.
- 2) Amantadina. Para tratamiento pautado de base en la agitación y/o agresividad.
- 3) Betabloqueantes: propanolol. Para tratamiento de base en la agitación y/o agresividad.
- 4) Antiepilépticos. Para tratamiento de base en la agitación y/o agresividad.
- 5) Estimulantes nerviosos o psicoestimulantes: metilfenidato. Al igual que los 3 anteriores, para tratamiento de base en la agitación y/o agresividad.
- 6) Antidepresivos. La sertralina mejora la agresividad.
- 7) BDZ. Deben evitarse siempre que sea posible.

2. Niños y jóvenes

- 1) ISRS: duloxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina, deben utilizarse con extrema precaución en este grupo poblacional, a diferencia de los adultos, pueden duplicar la agresividad, así como aumentar el riesgo suicida. En el espectro autista, es útil para agresividad la fluoxetina y la sertralina.
- 2) Estimulantes nerviosos o psicoestimulantes: metilfenidato. Fármaco de elección para las conductas disruptivas y agresivas en el TDAH y sus síntomas centrales (en siguientes líneas o asociados, los agonistas alfa 2 adrenérgico).
- 3) Agonistas alfa 2 adrenérgico. La clonidina y la guanfacina además antihipertensivos (especialmente el primero), se utilizan al igual que el anterior y la atomoxetina para reducir los síntomas del TDAH en niños con tics (calidad de la evidencia de baja o muy baja).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

- 4) inhibidor potente y altamente selectivo de la recaptación de noradrenalina. La atomoxetina se utiliza para el TDAH dentro de un programa integral de tratamiento a partir de los 6 años, adolescentes y adultos con historia reconocida de este trastorno. También eficaz para reducir la hiperactividad, la falta de atención y la impulsividad, sobre todo cuando se asocia también trastorno del espectro autista.
- 5) Antipsicóticos.
 - a. La Risperidona y el aripiprazol tienen la mayor evidencia para mejorar el comportamiento aberrante en jóvenes (sobre todo agresividad y problemas de conducta) con trastorno del espectro autista, el trastorno de Asperger y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado.
 - b. El aripiprazol a corto plazo es efectivo como hemos comentado en el espectro autista en niños y adolescentes. Disminuye la irritabilidad, hiperactividad y las estereotipias (acciones repetitivas sin propósito). Sin embargo, se deben considerar los efectos secundarios notables como el aumento de peso, sedación, babeo y temblor

BIBLIOGRAFIA

1. Chen A, Copeli F, Metzger E, Cloutier A, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia. *Psychiatry Res.* 2021 Jan;295:113641.
2. Bakker MJ, Greven CU, Buitelaar JK, Glennon JC. Practitioner Review: Psychological treatments for children and adolescents with conduct disorder problems - a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017 Jan;58(1):4-18.
3. Beyens I, Valkenburg PM, Piotrowski JT. Screen media use and ADHD-related behaviors: Four decades of research. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 2;115(40):9875-9881.
4. de Jong TR, Neumann ID. Oxytocin and Aggression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:175-192.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

5. Edward KL, Ousey K, Warelow P, Lui S. Nursing and aggression in the workplace: a systematic review. *Br J Nurs*. 2014 Jun 26-Jul 9;23(12):653-659.
6. Feast A, Moniz-Cook E, Stoner C, Charlesworth G, Orrell M. A systematic review of the relationship between behavioral and psychological symptoms (BPSD) and caregiver well-being. *Int Psychogeriatr*. 2016 Nov;28(11):1761-1774.
7. Fink HA, Hemmy LS, Linskens EJ, Silverman PC, MacDonald R, McCarten JR, Talley KMC, Desai PJ, Forte ML, Miller MA, Brasure M, Nelson VA, Taylor BC, Ng W, Ouellette JM, Greer NL, Sheets KM, Wilt TJ, Butler M. Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer's-Type Dementia: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. Report No.: 20-EHC003.
8. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG, Nilsson C, Passmore P, Mantoan Ritter L, Religa D, Schmidt R, Stefanova E, Verdelho A, Vandenbulcke M, Winblad B, Waldemar G. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1805-1820.
9. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A, Jo B, Coury D, Whitaker A, Veenstra-Vanderweele J, Hardan AY. Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Feb;137 Suppl 2:S124-35.
10. Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S, Edlund MJ, Ali R, Siddiqui M, Fortman R, Wines R, Persad E, Viswanathan M. Pharmacological Treatments for Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021 Oct;35(10):1053-1067.
11. Gillies D, Maiocchi L, Bhandari AP, Taylor F, Gray C, O'Brien L. Psychological therapies for children and adolescents exposed to trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 11;10(10):CD012371.
12. Hicks AJ, Clay FJ, Hopwood M, James AC, Jayaram M, Perry LA, Batty R, Ponsford JL. The Efficacy and Harms of Pharmacological Interventions for Aggression After Traumatic Brain Injury-Systematic Review. *Front Neurol*. 2019 Nov 29;10:1169.
13. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 26;2016(6):CD009043.
14. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 9;8(8):CD008559.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

15. Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Alonso-Búa B, de Labra C, González-Abraldes I, Maseda A. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2016 Feb 22;11:175-84.
16. Morillas ML, Simao L, Pineda D. Fármacos antipsicóticos. *Med fam Andal*. 2018;1(19):48-52.
17. Muir-Cochrane E, Oster C, Gerace A, Dawson S, Damarell R, Grimmer K. The effectiveness of chemical restraint in managing acute agitation and aggression: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Ment Health Nurs*. 2020 Apr;29(2):110-126.
18. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 26;6(6):CD007990.
19. Ostinelli EG, Brooke-Powney MJ, Li X, Adams CE. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 31;7(7):CD009377.
20. Park S, Bak A, Kim S, Nam Y, Kim HS, Yoo DH, Moon M. Animal-Assisted and Pet-Robot Interventions for Ameliorating Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2020 Jun 2;8(6):150.
21. Persico AM, Ricciardello A, Lamberti M, Turriziani L, Cucinotta F, Brogna C, Vitiello B, Arango C. The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Aug 30;110:110326.
22. Preuss UW, Wong JW, Koller G. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *Psychiatr Pol*. 2016;50(4):679-715.
23. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. 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 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry*. 2015 Feb;60(2):42-51.
24. Rahmani E, Lemelle TM, Samarbafzadeh E, Kablinger AS. Pharmacological Treatment of Agitation and/or Aggression in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Reviews. *J Head Trauma Rehabil*. 2021 Jul-Aug 01;36(4):E262-E283.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA AGRESIVIDAD

25. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016 Jan 27;352:i65.
26. van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJ, Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 23;7(7):CD003477.
27. Yakimicki ML, Edwards NE, Richards E, Beck AM. Animal-Assisted Intervention and Dementia: A Systematic Review. *Clin Nurs Res*. 2019 Jan;28(1):9-29.