

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA  
AGRESIVIDAD EN PACIENTES CON TRASTORNO LÍMITE DE LA  
PERSONALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**  
**Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)**

**Bogotá, D.C., Octubre de 2012**

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA  
AGRESIVIDAD EN PACIENTES CON TRASTORNO LÍMITE DE LA  
PERSONALIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Autor

**René Francisco Cavanzo Henao, MD**

Tutor Temático

**Mauricio Eduardo Rendón Quintero, MD**

Tutor Metodológico

**Lina Sofía Morón Duarte, MD, MsC**

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en psiquiatría

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**  
**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**  
**Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)**

**Bogotá, D.C., Octubre de 2012**

## **NOTA DE SALVEDAD**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis pacientes que motivaron el desarrollo del presente trabajo, en aras de poder brindarles una atención óptima e integral, y ofrecerles el mejor tratamiento posible.

A la Doctora Lina Sofía Morón Duarte, por su apoyo, paciencia y colaboración durante el desarrollo de esta investigación. He sido afortunado de poder contar con una tutora que ha motivado e incentivado mi trabajo, sin obstruir ni retrasar en ningún momento el desarrollo del mismo, velando siempre por el adecuado cumplimiento de las normas de calidad y exigencias que un trabajo como el actual amerita.

Al Doctor Eduardo Rendón, por su actitud incondicional de escucha y ayuda. Su buena disposición y humor, así como sus consejos han sido fundamentales para mi formación profesional y humana.

A la Doctora Magda Ginnette Rodríguez Paipilla y el Doctor Rodolfo Rodríguez Gómez, especialistas en epidemiología de la Universidad del Rosario, y al Doctor Carlos Pedraza por sus valiosos aportes a esta investigación.

A la Doctora Liliana Patarroyo, porque sin su apoyo constante, sin su capacidad para resolver problemas de una manera práctica y su disposición para estar conmigo y alentarme en los momentos más difíciles, no hubiera sido posible llevar a cabo la presente investigación.

A la Doctora Marcela Alzate, por mostrarme el lado amable de la investigación, y permitirme disfrutar del proceso llevado a cabo. Su capacidad de enseñar con gusto ha sido muy valiosa para mí.

A mis Maestros, Ricardo Yamin, Rodrigo Córdoba, Olga Albornoz, Arturo Valencia, Martha Patricia Saavedra, Rafael Hurtado, por motivarme siempre a trabajar y crecer.

A mis docentes del departamento por entender la dificultad de llevar a cabo una investigación como ésta y por brindarme su apoyo, asesoría, tiempo y conocimientos.

A mi familia por su apoyo incondicional y motivación para no desfallecer en el proceso.

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	18
4. JUSTIFICACIÓN .....	19
5. MARCO TEÓRICO.....	21
6. OBJETIVOS .....	36
6.1. Objetivo general .....	36
6.2. Objetivos específicos. ....	36
7. METODOLOGÍA .....	37
7.1. Tipo y diseño general del estudio.....	37
7.1.1. Tipo de estudio.....	37
7.1.2. Tipo de estudios incluidos.....	37
7.1.3. Tipo de participantes en los estudios .....	37
7.2. Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos .....	37
7.2.1. Términos de búsqueda utilizados .....	37
7.2.2. Búsquedas electrónicas .....	37
7.2.3. Fuentes de información .....	38
7.2.4. Herramientas adicionales para la búsqueda .....	39
7.2.5. Búsqueda de literatura gris.....	39
7.2.6. Sintaxis de búsqueda.....	39
7.3. Selección de los estudios.....	40

7.3.1. Extracción de los datos.....	40
7.3.2. Tipo de intervención .....	40
7.3.3. Tipo de medida de resultado .....	40
7.4. Hipótesis de investigación .....	42
7.5. Criterios de selección .....	42
7.5.1. Criterios de inclusión .....	42
7.5.2. Criterios de exclusión.....	42
7.6. Definiciones Operativas .....	42
7.7. Control de sesgos .....	43
7.8. Plan de análisis.....	43
7.9. Evaluación de niveles de evidencia.....	44
7.10. Limitaciones de esta revisión.....	45
7.11. Consideraciones éticas .....	45
7.12. Conflictos de interés.....	45
8. CRONOGRAMA .....	46
9. PRESUPUESTO .....	47
10. RESULTADOS.....	48
11. DISCUSIÓN .....	59
12. CONCLUSIONES .....	62
13. BIBLIOGRAFÍA .....	63

## Lista de Figuras

Figura 1. <i>Flujograma búsqueda de estudios</i> .....	48
Figura 2. <i>Promedio de edad de los pacientes incluidos en los estudios</i> .....	52
Figura 3. <i>Comparación depresión según escala HAM-D.</i> .....	54
Figura 4. <i>Comparación de agresividad según escala SCL-90-R.</i> .....	55
Figura 5. <i>Comparación de ansiedad según escala SCL-90-R.</i> .....	55
Figura 6. <i>Comparación niveles obsesivo-compulsivo según escala SCL-90-R.</i> .....	56

## Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Criterios diagnósticos TLP</i> .....	22
Tabla 2. <i>Principales síntomas del TLP</i> .....	24
Tabla 3. <i>Tipos de conducta agresiva</i> .....	27
Tabla 4. <i>Trastornos psiquiátricos asociados con agresividad impulsiva.</i> .....	28
Tabla 5. <i>Mecanismos de acción de fármacos antiepilépticos</i> .....	32
Tabla 6. <i>Sintaxis de búsqueda</i> .....	39
Tabla 7. <i>Grados de recomendación</i> .....	44
Tabla 8. <i>Evaluación de niveles de evidencia.</i> .....	44
Tabla 9. <i>Niveles de evidencia.</i> .....	49
Tabla 10. <i>Evaluación de ECA según escala Jadad.</i> .....	50
Tabla 11. <i>Tamaño de muestra de los estudios</i> .....	51
Tabla 12. <i>Características de estudios seleccionados.</i> .....	58

## Lista de Anexos

Anexo 1. Herramientas adicionales de búsqueda de información .....	66
Anexo 2. Estudios excluidos .....	67
Anexo 4. Estudios incluidos.....	72
Anexo 5. Escala de Jadad.....	73
Anexo 6. Escalas utilizadas en los estudios incluidos.....	74

### Lista de abreviaturas

TLP.....	Trastorno Límite de la Personalidad
TAB.....	Trastorno Afectivo Bipolar
DSM.....	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA.....	Ácido Gamma Aminobutírico
IMAO.....	Inhibidores de la Monoamino Oxidasa
TCD.....	Terapia Conductual Dialéctica
HAM-D scale.....	Escala de depresión de Hamilton
HAM-A scale.....	Escala de ansiedad de Hamilton
STAEI scale.....	Escala inventario de expresión estado rasgo de ira
SCL-90-R.....	Escala inventario de síntomas
GSI.....	Índice de gravedad global
OAS.....	Escala de agresividad manifiesta
AQ.....	Cuestionario de agresión
YMRS.....	Escala de manía de Young
BIS-11.....	Escala impulsividad de Barratt
GAS.....	Escala de consecución de objetivos
PDRS.....	Escala de calificación del trastorno de la personalidad

POMS.....Escala de perfil de estados de ánimo  
SF-36.....Cuestionario de salud  
IIP-D.....Escala inventario de problemas interpersonales  
STAXI.....Escala inventario de expresión de ira estado/rasgo  
BDP.....Borderline Personality Disorder

## RESUMEN

**Introducción:** El Trastorno Límite de la Personalidad afecta del 2% al 6% de los adultos en Estados Unidos. Es una condición de alta relevancia dentro de las patologías psiquiátricas debido a características como impulsividad, inestabilidad en las relaciones interpersonales, disregulación en el estado de ánimo y comportamiento agresivo. Esto determina un impacto negativo en la funcionalidad del individuo siendo la agresividad contra sí mismo o contra otras personas uno de sus componentes claves. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura de artículos de bases de datos y búsqueda manual de revistas relacionadas que aportaran la mejor evidencia con el fin de encontrar estudios que evaluaran, con instrumentos objetivos, los tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de la agresividad en el TLP. Se evaluó calidad metodológica y los estudios se organizaron en tablas de evidencia. **Resultados:** La búsqueda arrojó 1081 artículos de los cuales se seleccionaron 52 como potenciales y cinco fueron incluidos en esta revisión. Se clasificaron como nivel de evidencia Ib. El topiramato, el aripiprazol, el divalproato y la fluoxetina mostraron mejores resultados que el placebo especialmente en agresividad e impulsividad. El topiramato fue asociado con pérdida de peso. Los medicamentos fueron seguros y bien tolerados. **Discusión:** Los medicamentos evaluados mostraron ser mejores que placebo. La diversidad en las escalas utilizadas genera complejidad en la interpretación de resultados. **Conclusión:** La evidencia sugiere que el tratamiento farmacológico es efectivo en síntomas como agresividad e impulsividad comparado con placebo. Deben considerarse estudios que evalúen combinaciones de fármacos y psicoterapia.

**Palabras clave:** Trastorno límite de la personalidad, farmacoterapia, agresión, impulsividad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Borderline Personality Disorder affects 2% to 6% of adults in the United States. It is a condition of high relevance in psychiatric disorders due to characteristics such as impulsivity, unstable interpersonal relationships, dysregulation in mood and aggressive behavior. This determines a negative impact on the functionality of the individual being aggression against self or others one of its key components. Within aggression included self-mutilation, suicidal and self-destructive behaviors such as sexual promiscuity and substance abuse. **Methods:** Systematic review of the literature database items and hand searching of journals related to provide the best evidence. Was evaluated methodological quality and the studies were organized in evidence tables. **Results:** Of 52 potential articles, five were included in this review. Were classified as evidence level Ib. Topiramate, aripiprazole, divalproex and fluoxetine showed better results than placebo especially aggression and impulsivity. Topiramate was associated with weight loss. Other effects such as headache, insomnia, constipation and nausea were less frequent. The drugs were safe and well tolerated. **Discussion:** The drugs tested were shown to be better than placebo. Different scales used added complexity to the interpretation of results. **Conclusion:** Evidence suggests that drug treatment (topiramate, aripiprazole, divalproex and fluoxetine) is effective aggressiveness and impulsivity symptoms as compared to placebo. Should be considered other studies evaluating combinations of drugs and psychotherapy.

## 1. INTRODUCCIÓN

El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es un trastorno psiquiátrico relativamente común cuya incidencia aún genera controversia. Se calcula que afecta del 2% al 6% de los adultos en Estados Unidos, incluyendo aproximadamente el 19% de los pacientes adultos psiquiátricos hospitalizados y el 11% de los pacientes psiquiátricos adultos ambulatorios<sup>1</sup>. El TLP es una condición de alta relevancia dentro de las patologías psiquiátricas debido a características clínicas como la impulsividad, la inestabilidad en las relaciones interpersonales, la disregulación en el estado de ánimo y el comportamiento agresivo que determinan un alto impacto en la funcionalidad de un individuo<sup>2</sup>. La agresividad contra sí mismo o contra otros individuos es uno de los componentes claves del TLP y comparte ciertos mecanismos neurobiológicos con otros trastornos de personalidad del cluster B y con otros trastornos psiquiátricos. Dentro de la agresividad se incluye la automutilación, comportamientos autodestructivos y de riesgo como promiscuidad sexual, abuso de sustancias y conductas suicidas.

El TLP está asociado con una alta demanda de los servicios de salud mental y por su alto componente de agresividad genera implicaciones de alto riesgo para los cuidadores, los miembros de la familia e incluso para otros pacientes<sup>2</sup>. Dentro del manejo de la agresión en el TLP se contempla un enfoque psicoterapéutico y un enfoque farmacológico. Dentro de estos, se incluyen anticonvulsivantes, antidepresivos, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos los cuales han sido evaluados en diversos estudios que han mostrado mejoría de problemas específicos como labilidad afectiva e irritabilidad así como impulsividad y comportamiento agresivo. Es importante recordar que no hay tratamiento farmacológico específico para el TLP, en especial para el componente de agresividad y este debe complementarse con manejo psicoterapéutico<sup>2</sup>.

El ahondar en el conocimiento sobre el abordaje terapéutico de la agresividad en el TLP es el objetivo de esta investigación. Ante este complejo problema de salud pública, se plantea

realizar una revisión sistemática de la literatura para sintetizar evidencia sobre tratamientos farmacológicos para el manejo de la agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad. Bajo el marco de este objetivo general, el enfoque está dirigido a describir las opciones farmacológicas para el control de la agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad e identificar los efectos secundarios más comunes en el manejo de la agresividad en pacientes con este trastorno. La investigación de pacientes con condiciones clínicas como el TLP es de enorme complejidad metodológica y ética. Esta investigación, aboga por la pertinencia en los esfuerzos para profundizar en su estudio en beneficio de los profesionales de la salud, el sistema sanitario y por supuesto, los pacientes con TLP.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El TLP es una patología que se ha convertido en un problema relevante de salud pública. Su alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y el trastorno de personalidad antisocial es bien conocida y aumenta el riesgo de situaciones violentas<sup>2</sup>. Cerca del 58% de los pacientes con TLP ha estado involucrado en luchas o peleas físicas y el 25% de ellos ha usado armas contra otras personas. Frecuentemente, los pacientes con TLP tienen historia de victimización en la infancia y algunas observaciones clínicas sugieren que la prevalencia de la victimización es alta también en su vida adulta<sup>2</sup>.

EL TLP es visto como una disregulación del comportamiento, el afecto, la cognición y las relaciones interpersonales. Los comportamientos suicidas, autolesivos y agresivos son característicos de muchos individuos con TLP y son una consecuencia de esta disregulación. La impulsividad es un marcador clínico particular del TLP el cual se relaciona con los episodios explosivos de ira y violencia física que presentan estos pacientes. La agresión en estos casos, se ha visto incrementada por la sobreestimulación proporcionada por el medio ambiente y por situaciones de estrés<sup>2</sup>.

Un aspecto importante del TLP es su profunda interrelación con problemas sociales que pueden convertirse en factores predictivos en la adolescencia o la adultez. Desde el maltrato infantil, la hostilidad materna, la no fijación de límites y el estrés familiar en general son predictivos de síntomas de personalidad limítrofe. Adicionalmente, los disturbios en la regulación de la emoción, el comportamiento, la atención y la disfunción de las relaciones interpersonales y la autoimagen durante la adolescencia también son predictivos de síntomas de personalidad limítrofe durante la vida adulta<sup>3</sup>. Por su alto componente de agresividad, el TLP genera implicaciones de alto riesgo no solo para los pacientes sino también para sus cuidadores, los miembros de la familia e incluso para otros pacientes.

El TLP es un trastorno común que representa cerca del 6% de los pacientes en atención primaria<sup>4</sup>. Cerca del 75% de los pacientes son mujeres y son frecuentes los

comportamientos con intentos suicidas y conductas autolesivas. Como consecuencia de estos comportamientos, dichos pacientes pueden requerir manejo intrahospitalario frecuente con un promedio de estancia hospitalaria de seis días por año, además de mayor número de visitas a la sala de emergencias frente a pacientes con otras patologías como el trastorno depresivo mayor. Esto se traduce no solo en mayores demandas del sistema de salud con los consecuentes costos financieros para las instituciones, sino en un profundo impacto en el orden social y económico generado por situaciones como discapacidad o baja productividad de este tipo de pacientes<sup>4</sup>.

El panorama que evidencia la amplia interacción de factores que convergen en el TLP es amplio. Múltiples aristas involucra una de las más serias patologías en el ámbito de la psiquiatría que reclama atención e interés por parte de científicos e investigadores. Esta complejidad de factores de diversa índole, le adjudica al TLP una posición relevante dentro de las patologías mentales y los problemas de salud pública que hoy en día le cuestan grandes sumas de dinero al sistema de salud que podrían ser destinados a programas como la promoción y prevención de la enfermedad. Pocas son las enfermedades en especial en el área de la psiquiatría, que impactan de tal manera en campos tan diversos como el social, el económico y por supuesto el área clínica.

### 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se tuvieron en cuenta cuatro aspectos fundamentales. En primer lugar, la pregunta se orientó en el problema que motiva la presente investigación, es decir, la agresividad en el TLP. En segundo lugar, el enfoque estuvo en la intervención utilizada, en este caso, el abordaje farmacológico utilizado para su tratamiento. El tercer aspecto fue el resultado a estudiar o desenlace, que se centra en la mejoría clínica de la esfera de impulsividad y agresividad (medida con escalas validadas). El cuarto aspecto estuvo enfocado en estudios que aportaran la mejor información para análisis de la técnica utilizada, es decir, estudios clínicos aleatorizados.

1. Agresividad en TLP.
2. Abordaje farmacológico.
3. Mejoría clínica de la agresividad e impulsividad.
4. Ensayos clínicos aleatorizados.

Teniendo en cuenta estos puntos utilizamos la estrategia pico para construir la pregunta de investigación:

P: pacientes con diagnóstico de TLP con predominio de agresividad e impulsividad.

I: tratamiento farmacológico.

C: placebo.

O: mejoría objetiva de la agresividad e impulsividad.

Así entonces, la pregunta de investigación es:

¿Es el tratamiento farmacológico más efectivo que el placebo para reducir la agresividad en pacientes con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El TLP es una patología de alta relevancia para la psiquiatría y hoy constituye en problema emergente en el campo de la salud pública en general. Una de sus principales características; la agresividad, se destaca dentro de la amplia sintomatología de este complejo trastorno. Este rasgo fundamental del TLP, impacta de manera importante en diversos aspectos en la vida cotidiana de los pacientes y su entorno social lo cual le aporta gran relevancia a una patología que en los últimos años ha despertado profundo interés en los investigadores.

Las demandas en el uso de los servicios de salud en general relacionadas con este trastorno son elevadas. Esto impacta no solo de manera negativa en los costos del sistema de salud generados por la atención clínica y terapéutica, sino que también actúa en detrimento de la productividad de los individuos y del sistema económico en general. La afectación por consultas recurrentes, incapacidades médicas, hospitalizaciones y el impacto en la productividad y la calidad de vida de quienes lo padecen le confieren al TLP un especial contexto que debe ser atendido e investigado.

En Colombia el TLP se ha estudiado poco. Este es un país donde confluyen grandes problemas de orden social como violencia intrafamiliar, abuso infantil, inseguridad, conflicto armado, altos índices de pobreza y otra serie de fenómenos que convergen en la realidad colombiana. Estos elementos, aunados a factores de tipo hereditario o genético pueden ser factores disparadores o predisponentes para que aumente la incidencia de un trastorno que enmarcado en el contexto particular colombiano, merece toda la atención especialmente en planes y políticas de salud.

El estudio del TLP plantea potenciales beneficios para la población, el sistema de salud y todos los demás actores involucrados. Dentro de estos, se pueden mencionar la mejoría en el espectro clínico de los pacientes, la disminución de costos para la economía de la salud, la disminución de situaciones de riesgo para cuidadores y familiares, y la toma adecuada de decisiones para los profesionales de la salud. Esto traduce que los análisis basados en

evidencias, pueden ser de valioso aporte en una enfermedad que reclama atención y que a pesar de que en los últimos años ha sido fuente de diversos estudios, el vacío en campos como su etiología, fisiopatología y tratamiento es de gran magnitud.

El momento actual es de gran importancia para las patologías psiquiátricas dada su relevante posición dentro de los sistemas de salud. Es así como las investigaciones dirigidas a patologías mentales como el TLP está tomando fuerza otorgándole la relevancia que merece su estudio e investigación. El factor al cual atienden investigaciones como la presente, es a la necesidad de consolidar y generar nuevo conocimiento en este campo. Para intervenciones farmacológicas relativamente nuevas como algunas existentes desde hace solo unas décadas o algunos años, es pertinente su análisis en pro de los pacientes, el sistema sanitario y los profesionales de la salud a fin de lograr mejores resultados con menores riesgos y complicaciones para los individuos y su entorno.

## 5. MARCO TEÓRICO

El TLP es visto como una disregulación en la conducta, en el afecto, en la cognición y en las relaciones interpersonales. El comportamiento agresivo crónico que incluye aspectos relacionados al suicidio y lesiones autoinflingidas es característico de los pacientes con TLP. La teoría biopsicosocial atribuye la disregulación a una interacción entre una vulnerabilidad innata emocional desde la infancia y un entorno emocionalmente perturbador. Se ha identificado que el TLP es significativamente heredable con una variabilidad del 42% al 68% asociado a factores genéticos, en el mismo rango que los reportados para la hipertensión arterial. Elementos como la hipersensibilidad interpersonal, la disregulación afectiva y la impulsividad, han sido evidenciados en las familias que tienen algún miembro con el trastorno<sup>4</sup>.

Estudios que involucran el uso de la resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones en pacientes con TLP han evidenciado cambios. Dentro de ellos están la hiperactividad en la amígdala cerebral y las alteraciones en la inhibición de la corteza prefrontal durante las pruebas que involucraron la exposición a expresiones faciales, palabras con carga emocional e imágenes que involucraban cooperación interpersonal. Hay evidencia de que ciertas neurohormonas como la oxitocina y los opioides intervienen en esa respuesta afectiva sobredimensionada, en especial las relacionadas con el abandono y el rechazo los cuales son aspectos característicos del TLP. La influencia del ambiente también parece ser importante en la patogénesis del trastorno. Factores como vínculos inestables, rechazo en la infancia, trastornos mentales en la familia, problemas maritales o psiquiátricos entre los padres son reconocidos como factores de riesgo<sup>4</sup>.

Una de las características distintivas de los pacientes con TLP es su hipersensibilidad al rechazo y su temerosa preocupación con el abandono. Los pacientes con el trastorno, sienten que sus vidas no tienen valor a menos que ellos sientan conexión con alguien que cuide de ellos y su percepción de cuidado involucra niveles no reales de disponibilidad y validación<sup>4</sup>. Estas condiciones son definidas por características de personalidad que inician temprano en la vida con serios efectos de funcionalidad<sup>5</sup>. El TLP es frecuente en la práctica

clínica y se caracteriza por trastornos emocionales además de ideación e intentos suicidas en cuyo caso constituye uno de los más difíciles y preocupantes problemas de la psiquiatría<sup>5</sup>.

Actualmente, el TLP es un complejo síndrome cuyo foco principal se centra en la inestabilidad del estado de ánimo, el control de impulsos y las relaciones interpersonales. El DSM-IV ha establecido criterios organizados con base en esas tres dimensiones así como en la sintomatología cognitiva<sup>5</sup> (ver **Tabla 1**). Las emociones motivadas por circunstancias externas generalmente son intensas pero reactivas, con fuerte tendencia a los ataques de ira y en donde los niveles de inestabilidad afectiva son predictores de intentos suicidas. La combinación de inestabilidad emocional con impulsividad en el TLP favorece la perturbación de las relaciones interpersonales y las conductas suicidas. También son frecuentes en las personas con TLP los pensamientos y episodios psicóticos que pueden predecir situaciones de autoagresión<sup>5</sup>.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD
* Esfuerzos frenéticos por evitar abandono real o imaginario.
* Patrón de relaciones interpersonales inestables caracterizados por la alternancia entre los extremos de idealización y devaluación.
* Alteración de la identidad, autoimagen o sentido de sí mismo acusada y persistentemente inestable.
* Impulsividad en al menos dos áreas potencialmente dañinas para sí mismo (gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida).
* Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes o comportamientos de auto-mutilación.
* Inestabilidad afectiva debida a una notable reactividad del estado de ánimo.
* Sentimientos crónicos de vacío.
* Ira inapropiada e intensa o dificultad para el control de la ira.
* Ideación paranoide transitoria relacionada con estrés o síntomas disociativos graves.
Basado en DSM-IV

**Tabla 1.** *Criterios diagnósticos TLP.*

El TLP se asocia con más frecuencia con los trastornos del afecto, trastornos de ansiedad y trastornos de adicciones a sustancias (ver **Tabla 2**). Algunos estudios de tipo transversal han mostrado que en los pacientes con TLP el trastorno por uso de sustancias alcanza una prevalencia entre 23% a 84% (media=65.1%)<sup>6</sup>. El TLP se asocia también con otras condiciones y/o comorbilidades tanto del eje I como con trastornos del eje II. Con una prevalencia a lo largo de la vida de 39.2%, el trastorno de estrés postraumático es común en los pacientes con TLP, llegando incluso algunos autores a cuestionar si el TLP sea una forma compleja de trastorno de estrés postraumático.

En la literatura, la descripción de la asociación entre personas con TLP que han sufrido en la infancia alguna forma de abuso sexual, negligencia, abandono o cualquier otro tipo de maltrato es muy extensa aunque poco concluyente. Algunos estudios reportan cifras de hasta 81% a 91% de historia personal en la infancia de cualquier tipo de abuso en los pacientes con TLP<sup>7</sup>. Existe controversia entre la naturaleza de la relación del TLP y el trastorno de estrés postraumático. Parte de esta controversia, incluye la ausencia de una etiología específica para el TLP el cual se cree ampliamente relacionado con experiencias traumáticas tempranas<sup>7</sup>.

Una característica importante de TLP es su asociación con una amplia variedad de síntomas psiquiátricos y comportamientos aberrantes como la criminalidad. La mayoría de estudios en esta área soportan la evidencia de altas tasas (25-50%) de TLP en poblaciones en prisión comparadas con la población general así como tasas más elevadas en mujeres<sup>8</sup>. El abuso sexual en la infancia es un factor bien conocido para el desarrollo de TLP en la adultez pero otros factores especialmente entre reclusos también se han relacionado con el TLP dentro de los que se encuentran: el género femenino, los delitos violentos, la violencia doméstica y los rasgos de personalidad antisocial. Algunos autores como Barros *et al.*, han encontrado que los individuos con TLP tienden más a la agresión física así como es más frecuente en ellos los episodios explosivos de violencia con menos planeación en los crímenes que los sujetos con personalidad antisocial<sup>8</sup>.

**TABLA 2. PRINCIPALES SÍNTOMAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD**

**SÍNTOMAS AFECTIVOS**

- \* Inestabilidad afectiva asociada a una notable reactividad del estado de ánimo.
- \* Ira inapropiada e intensa o dificultad para el control de la ira.
- \* Sentimientos crónicos de vacío.

**SÍNTOMAS DE IMPULSIVIDAD**

- \* Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes o comportamientos de automutilación.
- \* Impulsividad en al menos dos áreas potencialmente dañinas para sí mismo (gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida).
- \* Patrón de relaciones interpersonales inestables caracterizados por extremos de idealización y devaluación.

**SÍNTOMAS INTERPERSONALES**

- \* Esfuerzos frenéticos por evitar abandono real o imaginario.
- \* Alteración de la identidad: autoimagen o sentido de sentido de sí mismo acusada y persistentemente inestable.

**SÍNTOMAS COGNITIVOS**

- \* Ideación paranoide transitoria relacionada con estrés o síntomas disociativos graves.

Basado en DSM-IV

**Tabla 2. Principales síntomas del TLP**

### **Cambios neurobiológicos en el Trastorno Límite de la Personalidad**

La disregulación afectiva es característica de los pacientes con TLP. Estos experimentan cambios en el estado de ánimo y emociones negativas en la vida diaria en mayor grado que los sujetos sanos<sup>9</sup>. A nivel neurobiológico, se han encontrado mecanismos de disfunción en la regulación del área pre frontal y en el sistema límbico como posible explicación para la inestabilidad afectiva. Algunos estudios se han enfocado en el rol del comportamiento autolesivo en el TLP ya que algunos pacientes con este trastorno presentan una alteración en la sensibilidad a los estímulos dolorosos que es particularmente baja ante altos niveles de tensión emocional<sup>9</sup>.

## **Dolor crónico y Trastorno Límite de la Personalidad**

Desde 1994 varios estudios han explorado la relación entre síndromes de dolor crónico y TLP<sup>10</sup>. Algunos de ellos sugieren que los pacientes con TLP, especialmente pacientes ancianos, presentan niveles más altos de dolor que aquellos sin disfunción de personalidad e incluso pacientes con TLP en remisión, usan una cantidad significativamente menor de medicamentos para el dolor<sup>10</sup>. Al parecer, el dolor crónico es simplemente otra manifestación de la discapacidad de los individuos con TLP, pero adicionalmente, los síntomas dolorosos pueden funcionar como un medio para provocar cuidado y la atención de las otras personas hacia ellos. Según los estudios, la prevalencia aproximada de varias formas de dolor crónico en pacientes con TLP es del 30% comparada con el dolor crónico en pacientes sin TLP<sup>10</sup>.

Una de las posibles explicaciones de la relación entre dolor crónico y TLP puede residir en la dinámica del trastorno. Este desorden del eje II está caracterizado por dificultades en la autorregulación, la cual se manifiesta con varios síntomas que evidencian tal discontrol. Es así como un individuo que no puede regularse con respecto al dolor podría presentar un síndrome de dolor crónico. Adicionalmente, dichos síntomas con respecto al dolor, pueden ser usados consciente o inconscientemente para obtener atención o cuidado de otras personas. De esta manera, los pacientes con TLP pueden obtener apoyo emocional de otros individuos sin tener que desarrollar largas relaciones interpersonales<sup>10</sup>.

## **Transmisión transgeneracional del Trastorno Límite de la Personalidad**

En cuanto a la transmisión transgeneracional del TLP hay buena evidencia. Algunos estudios han evaluado las tasas de diagnóstico de TLP y rasgos relacionados en familiares en primer grado y han encontrado un incremento en la prevalencia de cuatro a 20 veces el riesgo de morbilidad para TLP comparado con la población general<sup>11</sup>. También se ha encontrado un incremento en el riesgo de desordenes psiquiátricos asociados, incluyendo el trastorno depresivo mayor, el trastorno en el uso de sustancias y el trastorno de personalidad antisocial. Dada la alta tasa de transmisión familiar con el desorden y factores asociados, la descendencia de pacientes con TLP puede heredar genes estando predispuestos a difícil temperamento, reactividad emocional e impulsividad<sup>11</sup>.

Se ha encontrado que los hijos de madres con TLP pueden presentar problemas de conducta durante la niñez y la adolescencia<sup>11</sup>. Niños entre los tres y 36 meses, hijos de madres con TLP, pueden presentar menor atención y menor interés en la interacción con su madre durante las actividades de juego comparados con hijos de madres sin TLP. Niños y adolescentes entre los cuatro y los 18 años pueden presentar síntomas de déficit de atención, trastorno de hiperactividad y otros trastornos de la conducta comparados con niños de madres sin el TLP. También los niños pueden presentar mayores niveles de síntomas depresivos, vulnerabilidad cognitiva e interpersonal y en general, más diagnósticos de orden psiquiátrico<sup>11</sup>.

### **Agresividad e impulsividad en el Trastorno Límite de la Personalidad**

El término agresión ha sido utilizado para definir un amplio rango de conductas las cuales generalmente involucran daño no accidental<sup>12</sup>. Esto incluye la violencia, la cual es definida por la Organización Mundial de la Salud como “el uso intencional de fuerza o poder físico, de hecho o amenaza contra uno mismo, otra personas o contra un grupo o comunidad que resulte o tenga muchas probabilidades de causar lesiones, muerte o daño psicológico, trastorno al desarrollo o privaciones”<sup>12</sup>. En el mundo entero la violencia es considerada como un problema mayor de salud pública y en el amplio contexto de la agresión, también están descritas conductas perturbadas tal como el daño intencional a la propiedad o la agitación hostil<sup>12</sup>.

Dos grandes subtipos de agresión han sido definidos: La instrumental y la reactiva. La agresión instrumental es más controlada y consciente y se conoce también como *premeditada*. La agresión reactiva, que es considerada como más prevalente, involucra una reacción dirigida a la frustración o la percepción de amenaza. Algo fundamental en la agresión reactiva es la impulsividad la cual se describe como una tendencia o impulso sorpresivo al acto sin premeditación o reflexión (ver **Tabla 3**). Hay un vínculo bien conocido entre trastorno mental y agresividad, y en general, los comportamiento agresivos son una parte integral de algunos trastornos<sup>12</sup>.

**TABLA 3. TIPOS DE CONDUCTA AGRESIVA EN LOS TRASTORNOS MENTALES**

**AGRESIVIDAD PSICÓTICA**

La agresividad obedece a comandos de alucinaciones visuales o auditivas complejas.

**AGRESIVIDAD INSTRUMENTAL**

Actos planeados tendientes a la consecución de un objetivo, por ejemplo cuando los pacientes pelean por sintonizar un canal para ver un programa de televisión.

**AGRESIVIDAD IMPULSIVA**

No es planeada, es causada por una alteración en la inhibición de la conducta y la despreocupación por las consecuencias de los actos.

Es el principal tipo de agresividad presente en pacientes con trastorno límite de la personalidad.

**Tabla 3.** *Tipos de conducta agresiva*

Existen algunos trastornos mentales los cuales no tienen la agresión como un criterio diagnóstico específico. Estas se han asociado con un riesgo alto de agresión como por ejemplo el trastorno de abuso de sustancias el cual está fuertemente asociado con agresión. De igual manera, los estudios epidemiológicos han establecido una modesta pero significativa relación entre psicosis y violencia. También el trastorno de déficit de atención e hiperactividad que involucra una pérdida del control de impulsos, está asociado con agresión<sup>12</sup>.

La agresividad es uno de los componentes nucleares en el TLP. Esta incluye la autoagresión y la hetero agresión ya sea a personas u objetos que puede incluir amenazas

verbales e intimidación<sup>13</sup>. Los criterios diagnósticos descritos en el DSM-IV incluyen intensa e inestable relación interpersonal, impulsividad, inestabilidad afectiva e inapropiada e intensa ira o dificultad para el control de la misma. Todas estas características implican un riesgo alto de agresión en los pacientes con TLP. Sin embargo, la clarificación del riesgo de agresión en pacientes con TLP tiene la ventaja de ayudar a los clínicos a identificar pacientes con un riesgo real de violencia, evitar la estigmatización de otros y proveer asistencia apropiada<sup>13</sup>. El término impulsividad es usado para referirse a comportamientos que involucran prisa, espontaneidad, impaciencia o escasa consideración de las consecuencias de la acción<sup>14</sup>. La impulsividad es un marcador clínico de diversos trastornos psiquiátricos incluyendo el TLP. La agresión impulsiva no es planeada y es causada por escasa inhibición del comportamiento sin pensar en sus consecuencias<sup>14</sup> (ver **Tabla 4**).

**TABLA 4. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS CON AGRESIVIDAD IMPULSIVA**

**Diagnósticos del Eje I**

- \* Trastorno afectivo bipolar.
- \* Trastorno explosivo intermitente.
- \* Trastorno oposicional desafiante.
- \* Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.
- \* Episodio psicótico agudo.
- \* Trastorno mental y del comportamiento debido a disfunción cerebral.
- \* Trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de sustancias psicoactivas.

**Diagnósticos del Eje II**

- \* Trastorno límite de la personalidad.
- \* Trastorno antisocial de la personalidad.
- \* Retardo mental.

Adaptado de Stanford M, Anderson N, Lake S, Baldrige R. Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. *Current treatment options in neurology*. 2009;11: 383-390.

**Tabla 4.** *Trastornos psiquiátricos asociados con agresividad impulsiva.*

La identificación de factores genéticos relacionados en pacientes con TLP podría mejorar las intervenciones para grupos de pacientes caracterizados por vulnerabilidad genética específica<sup>15</sup>. En este contexto han adquirido gran relevancia la identificación de los endofenotipos los cuales son características medibles asociadas con un fenotipo. El término endofenotipo fue originalmente limitado a fenotipos que no eran visibles pero esto se ha extendido para referirse a cualquier fenotipo medible bajo el nivel de un diagnóstico<sup>15</sup>. Dentro de los principales métodos disponibles para identificar a los endofenotipos se encuentran las mediciones neuropsicológicas y cognitivas. Diversos autores han señalado la utilidad de identificar los endofenotipos neurocognitivos para mejorar la capacidad de detección de los genes que predisponen a la aparición del trastorno y así contribuir a una mejor definición de los criterios diagnósticos<sup>15,16</sup>.

El trastorno límite de la personalidad es un diagnóstico definido por recurrente conducta suicida y autolesiva. En cerca del 70% de los pacientes con TLP se ha encontrado historia de intentos suicidas tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios con un aumento del riesgo ante presencia de comorbilidad con otros trastornos<sup>17</sup>. Mientras solo el 10-15% de los que intentan suicidarse cometen un suicidio, el 30-40% de quienes se suicidan han tenido historia de intentos previos. La alta letalidad de pacientes con TLP que cometen intentos suicidas comparte muchas características con pacientes suicidas dentro de los que se cuentan factores de riesgo clínicos, psicológicos y biológicos<sup>17</sup>.

Es clínicamente importante entender los factores que incrementan el riesgo de frecuencia y recurrencia de intentos suicidas en pacientes con TLP<sup>18</sup>. Se han descrito diversas variables asociadas a comportamiento suicida dentro de las que se encuentran: el trastorno depresivo mayor, trastorno o de uso de sustancias, trastorno de estrés postraumático, presencia de autoagresión, abuso sexual, tener un cuidador que se haya suicidado, inestabilidad afectiva, entre otras. Algunos estudios prospectivos han sugerido que la predicción de intentos suicidas entre pacientes con TLP es compleja pues esta conducta involucra trastornos concomitantes, síntomas de TLP, adversidad en la adultez y una historia familiar de suicidio<sup>18</sup>.

Las anomalías estructurales cerebrales han sido demostradas en sujetos con TLP. Dichas alteraciones, se han encontrado en el área prefrontal y en el área afro-nto-límbica las cuales son regiones involucradas en la regulación de las emociones y los impulsos, funciones cognitivas y memoria<sup>19</sup>. La alteración de estas funciones cognitivas está asociada con incremento en el riesgo de vulnerabilidad a comportamientos suicidas. Los diagnósticos por imágenes han contribuido al estudio del TLP comparando los hallazgos con sujetos sanos, reportando disminución de volumen de los hipocampos y la zona de la amígdala. En algunos estudios, el volumen alterado de los hipocampos ha sido relacionado con historias de trauma y abuso en la infancia, así como la asimetría en la corteza parietal ha sido relacionada con incremento en los síntomas psicóticos y rasgos de personalidad esquizotípica<sup>19</sup>.

Existe un componente relevante común en estos casos el cual es la autoagresión relacionada con una disregulación emocional severa. Algunas teorías biopsicosociales dan importancia a la autoinvalidación y “lástima” en el desarrollo y mantenimiento de la autoagresión y se considera que dicho sentimiento es el más fuertemente asociado con suicidio, autoagresión no suicida, ira e impulsividad. Es similar al concepto de desprecio por sí mismo involucrando una creencia global de que uno es inaceptable o inmoral, a veces referido como una vergüenza interna<sup>20</sup>. Cuando los individuos experimentan esa lástima o vergüenza, también creen que otras personas los ven de una manera negativa, a veces referido como “lástima o vergüenza externa” lo cual se asocia con tendencias a ocultar aspectos o comportamientos de sí mismo que podrían generar rechazo por parte de los demás<sup>20</sup>.

### **Tratamiento farmacológico en el Trastorno Límite de Personalidad**

Gran cantidad de pacientes con TLP reciben tratamiento farmacológico. Sin embargo, no hay medicamentos disponibles para un tratamiento específico del trastorno<sup>21</sup>. Algunos medicamentos se utilizan por sus propiedades en el tratamiento de trastornos asociados o síntomas presentes en otras condiciones clínicas como depresión, psicosis o trastorno de ansiedad. El TLP se caracteriza por un patrón de inestabilidad en la regulación del afecto, alteración del control de impulsos, problemas interpersonales y problemas cognitivos<sup>21</sup> por

lo cual algunos estudios han evaluado los efectos de los antipsicóticos, los antidepresivos y estabilizadores del ánimo en su tratamiento. Adicionalmente, se han evaluado suplementos dietarios como los ácidos omega-3 que parecen tener efecto en estabilizar el ánimo pero también se ha reportado beneficio con antipsicóticos de segunda generación y estabilizadores del ánimo aunque sus efectos a largo plazo no han sido evaluados<sup>21</sup>.

En los últimos años, los antiepilépticos han venido ganando popularidad para el tratamiento del TLP. Se ha visto que aquellos medicamentos que bloquean los canales de sodio y/o tienen relación con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) son efectivos en reducir la frecuencia e intensidad de episodios o ataques de ira cuando se usan como agentes primarios en el tratamiento o como terapia asociada a otros fármacos<sup>22</sup>. Existe fuerte evidencia sobre la eficacia en el tratamiento de la agresión impulsiva basada en estudios controlados aleatorizados para la mayoría de antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato/divalproato de sodio y topiramato). De los estudios con antiepilépticos, solo el levetiracetam ha mostrado no ser efectivo en el tratamiento de la agresión impulsiva y por lo general, se recomienda la fenitoína como el antiepiléptico de primera opción para el tratamiento de los ataques de agresión impulsiva<sup>22</sup>.

No solo los mecanismos de acción de los antiepilépticos se encuentran en relación con el bloqueo de los canales del sodio y la interacción con el GABA. Además, se ha descrito el bloqueo de la actividad del glutamato, la inhibición del flujo del calcio, la inhibición de la anhidrasa carbónica y mecanismos aún desconocidos<sup>22</sup> (ver **Tabla 5**). Sin embargo, el tratamiento de la agresión impulsiva usando antiepilépticos se ha enfocado en los bloqueadores de los canales del calcio y aquellos relacionados con el GABA. Dentro de los medicamentos que ejercen estos mecanismos de acción están la fenitoína, la carbamazepina y la oxcarbazepina, mientras que el topiramato es un antagonista del glutamato. La utilidad de los antiepilépticos en el tratamiento impulsivo y agresivo en niños y adolescentes aun no ha sido bien determinada<sup>22</sup>.

**TABLA 5. MECANISMO DE ACCIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS**

**BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO (Calcioantagonistas)**

Fenitoína  
Carbamazepina  
Oxcarbazepina  
Lamotrigina

**ANTAGONISTAS GABA**

Tiagabina  
Gabapentina  
Valproato/divalproato de sodio

**ANTAGONISTAS DE GLUTAMATO**

Topiramato

**MECANISMO DESCONOCIDO**

Levetiracetam

**GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

Adaptado de Stanford M, Anderson N, Lake S, Baldrige R. Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. Current treatment options in neurology. 2009;11: 383-390.

**Tabla 5. Mecanismos de acción de fármacos antiepilepticos**

Los antidepresivos dentro de los que se cuentan los tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) se han utilizado para los síntomas de ira, depresión y labilidad del humor en el TLP<sup>23</sup>. A pesar de mostrar algún beneficio en estos aspectos, se han encontrado limitaciones por la alta letalidad en sobredosis, efectos secundarios en subgrupos de pacientes e incluso efectos paradójicos en incremento en la hostilidad e inestabilidad afectiva. Algunos estudios han evaluado el uso de IMAO los cuales han sido

superiores a otros fármacos especialmente en cuanto a depresión, hostilidad e ira se refiere. Sin embargo, eventos letales ante sobredosis e interacciones con tiramina (monoamina contenida en algunos alimentos que puede generar cefalea) han limitado el uso de estos medicamentos<sup>23</sup>.

El uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha ganado popularidad. Estos son particularmente efectivos en el tratamiento de la depresión y síntomas de ira en el TLP. Más aun, estudios en sujetos deprimidos sin trastorno de personalidad e individuos normales, han evidenciado el papel de los ISRS en reducir síntomas como ira, hostilidad e irritabilidad<sup>23</sup>.

Otros medicamentos como los estabilizadores del ánimo dentro de los que se cuentan el litio, la carbamazepina, el divalproato y la lamotrigina, también han sido investigados. Los resultados han mostrado mejoría en algunas subescalas de ira y hostilidad especialmente para divalproato, litio y lamotrigina<sup>23</sup>.

### **Psicoterapia en el Trastorno Límite de la Personalidad**

La psicoterapia es una herramienta adicional de gran valor para el tratamiento del TLP. Sin embargo, la mayoría de estudios se centran en el impacto en las autolesiones y la conducta suicida, pero en menor cantidad evalúan el impacto en la agresividad. Se han descrito diferentes tipos de psicoterapias como la terapia cognitivo conductual (TCC), la terapia psicodinámica, la terapia dialéctica comportamental, el tratamiento basado en la mentalización y la psicoterapia focalizada en la transferencia<sup>23</sup>.

Uno de los tratamientos psicológicos con mayores resultados es la terapia dialéctica conductual. Este enfoque combina intervenciones comportamentales incluyendo herramientas de entrenamiento y resolución de problemas con técnicas cognitivas de la atención insistiendo en la conexión entre el paciente y el psicoterapeuta. El paso fundamental del tratamiento es lograr el control del comportamiento incluyendo los siguientes tópicos: 1) disminución de las amenazas suicidas, 2) direccionamiento de patrones de comportamiento de impacto adverso sobre la calidad de vida, 3) incremento de

herramientas de comportamiento. Asimismo, el tratamiento se enfoca en mejorar el autorespeto y en incrementar la habilidad para experimentar alegría<sup>23</sup>.

También han sido desarrollados sistemas de tipo psicoeducacional y cognitivo-conductual para el TLP. El entrenamiento en el control de emociones y resolución de problemas involucra a pacientes y miembros de la familia en la adquisición de habilidades para manejo de problemas emocionales y del comportamiento. El entrenamiento específico de manejo de emociones incluye el manejo del distanciamiento, la comunicación, la distracción y el cambio de pensamientos maladaptativos. Las habilidades en el control del comportamiento también se enfocan en el ejercicio y mejoramiento de la salud física, fortalecimiento de las relaciones interpersonales y en evitar el comportamiento abusivo<sup>23</sup>.

Linehan *et al.*, diseñaron lo que se ha denominado como la *terapia conductual-dialéctica* (TCD). Es el primer tratamiento psicoterapéutico en mostrar efectividad clínica en ensayos clínicos controlados, motivo por el cual actualmente es recomendada como tratamiento de elección para los pacientes con TLP según la asociación americana de psiquiatría (APA) así como por el Departamento de Salud del Reino Unido<sup>24</sup>. Esta terapia se basa en la teoría propuesta por Marsha Linehan, la llamada teoría psicossocial, que se fundamenta en los principios de la ciencia comportamental, la práctica Zen y la filosofía dialéctica. Hoy en día su uso se ha extendido a otras patologías como la depresión y algunos trastornos de la conducta alimentaria resistentes a otros tratamientos<sup>24</sup>.

La característica principal de la TCD es la búsqueda entre la aceptación y el cambio. De esta manera, la validación y las estrategias para la resolución de problemas son partes esenciales de la terapia<sup>24</sup>. La validación es la estrategia más relevante ya que conduce a las personas a entender sus acciones, emociones y pensamientos. Validar no significa estar de acuerdo ni darle la razón al otro; es aceptar y reconocer las emociones como expresión auténtica de su visión del mundo. El principal paso para validar es observar y escuchar atentamente, respetando lo que el paciente dice, siente y hace<sup>24</sup>.

La TCD es una modificación de la TCC estándar. Pero adicionalmente incorpora a las técnicas conductuales algunas estrategias de aceptación para lograr el cambio conductual a través de la experiencia. La TCD utiliza herramientas terapéuticas fundamentales de la

TCC como el análisis comportamental, la exposición, el manejo de contingencias y la reestructuración cognitiva. Además, se recalca la importancia de encontrar un equilibrio entre el cambio y la aceptación, lo cual enseña al paciente a aceptarse a sí mismo y al mundo tal cual es en el momento. Linehan, también resalta la importancia de la relación terapéutica y el manejo de las conductas que interfieren en la terapia por parte del paciente y del terapeuta<sup>24</sup>.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo general**

Identificar, a través de la evidencia, la efectividad de los tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de la agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad.

### **6.2. Objetivos específicos.**

- Describir las diferentes opciones farmacológicas para el control de la agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad.
- Identificar los principales efectos secundarios en el manejo farmacológico de la agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1. Tipo y diseño general del estudio**

#### **7.1.1. Tipo de estudio**

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura. Para su realización se utilizó el programa de Cochrane Revman 5.

#### **7.1.2. Tipo de estudios incluidos**

Dado que el enfoque de esta revisión se centra en el estudio de un tipo de intervención, los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados.

#### **7.1.3. Tipo de participantes en los estudios**

Se incluyeron estudios con pacientes adultos diagnosticados con trastorno límite de la personalidad cuyos rasgos principales eran de impulsividad y agresividad.

### **7.2. Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos**

#### **7.2.1. Términos de búsqueda utilizados**

Los descriptores o términos MeSH utilizados de manera general en Medline y otras bases de datos fueron:

“Aggression”, “borderline personality disorder”, “violence”, “suicide”, “anticonvulsants”, antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, pharmacotherapy, psychotropic.

#### **7.2.2. Búsquedas electrónicas**

La búsqueda de la literatura se realizó utilizando las fuentes de información enunciadas en este aparte. No hubo restricción en el idioma. La búsqueda se restringió a los últimos 20 años, pues se consideró que las intervenciones farmacológicas, utilizadas en la clínica para el manejo del TLP son de reciente desarrollo.

### **7.2.3. Fuentes de información**

#### *Bases de datos primarias consultadas:*

MEDLINE

EMBASE

Lilacs - BVS

PsycINFO

EBSCO

Springer

#### *Base de datos de ensayos clínicos:*

Clinical Trials.gov

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Current Controlled Trials

#### *Bases de datos de revisiones sistemáticas:*

Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE)

Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR)

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

#### *Metabuscadores:*

Metabuscador de la Universidad del Rosario

Excelencia clínica

TripDatabase

Sumsearch

#### 7.2.4. Herramientas adicionales para la búsqueda

Se realizó una búsqueda de la bibliografía listada en los artículos de referencia además de una búsqueda manual en revistas relacionadas con el tema (listado de revistas y fuentes de información consultadas en **Anexo 1**). No se contactó a los autores para obtener información no publicada.

#### 7.2.5. Búsqueda de literatura gris

Con el fin de disminuir el sesgo de publicación, se realizó búsqueda de literatura gris en las siguientes bases de datos:

- NTSI (National Technical Information Service)
- OpenGrey
- PsycEXTRA
- CINAHL

#### 7.2.6. Sintaxis de búsqueda

BÚSQUEDA	TÉRMINO MeSH	BOULEANO	TÉRMINO MESH
1	Borderline personality disorder	AND	Aggression
2	Borderline personality disorder	AND	Pharmacotherapy
3	Borderline personality disorder	AND	Mood stabilizers
4	Borderline personality disorder	AND	Antipsychotics
5	Borderline personality disorder	AND	Antidepressants
6	Borderline personality disorder	AND	Impulsivity

**Límites:** humans randomized controlled trial.

**Tabla 6:** *Sintaxis de búsqueda.*

### **7.3. Selección de los estudios**

Dos revisores trabajaron de forma independiente a fin de identificar los artículos potenciales para la revisión. Posteriormente se analizaron los artículos en texto completo que cumplían con la definición de “criterios de selección” para esta revisión. Se resolvieron las divergencias por consenso.

#### **7.3.1. Extracción de los datos**

Se obtuvieron de forma sistemática los siguientes datos de los artículos incluidos: Autores, año de publicación, país, título, diseño del estudio (metodología, número de pacientes), resultados y conclusiones.

#### **7.3.2. Tipo de intervención**

Abordaje farmacológico utilizado para el manejo de la agresividad en el TLP en cualquier dosis, cualquier espacio de tiempo y/o medido contra placebo u otro medicamento. Para el propósito de esta revisión los medicamentos se definen como aquellos usados para reducir la frecuencia o severidad de la impulsividad o el comportamiento agresivo.

El medicamento en cuestión podía estar asociado a otro medicamento por lo cual las comparaciones incluyeron:

Medicamento *versus* placebo.

Medicamento adicionado a otro medicamento.

#### **7.3.3. Tipo de medida de resultado**

La medida de resultado fue la mejoría en los síntomas del TLP en al área de impulsividad, agresividad y discontrol del comportamiento. Esto de acuerdo a la guías de tratamiento de la APA (American Psychiatric Association) que clasifica los síntomas del TLP en tres grupos: inestabilidad afectiva (labilidad del ánimo, sensibilidad al rechazo, ira inapropiada e intensa y ánimo depresivo), discontrol de impulsividad y del comportamiento (agresión impulsiva, automutilación o comportamiento autolesivo) y percepción cognitiva (ideación paranoide, despersonalización, ilusiones y alucinaciones).

Diversos instrumentos validados han sido desarrollados para la medición de la agresión e impulsividad. Sin embargo, ninguna medición ha sido identificada como superior por lo cual se tuvieron en cuenta las medidas de resultado de los principales estudios sobre el tema.

- Agresión (reportada por el observador): reducción en comportamiento agresivo medida a través del puntaje en el MOAS (Modified Overt Aggression Scale) o la OAS-M (Overt Aggression Scale-Modified).
- Agresión (autoreportada): reducción en comportamiento agresivo o sentimientos agresivos medida a través de la mejoría de los puntajes en la AQ (Aggression Questionnaire) o cualquier instrumento similar validado.
- Impulsividad: autoreporte de mejoría de impulsividad medida a través de la reducción en puntajes en el BIS (Barratt Impulsivity Scale) o una escala similar validada.
- Hostilidad: mejoría en hostilidad medida a través de la reducción de puntajes en la subescala de hostilidad del *Brief Psychiatric Rating Scale*, la escala de autoreporte SCL-90 o cualquier escala validada.
- Ira: autoreporte de mejoría en la expresión y control de la ira medida a través de la reducción en puntajes en el STAXI-II (State-Trait Anger Expression Inventory-2) o cualquier instrumento validado.
- Calidad de vida: autoreporte de mejoría en calidad de vida medida a través de mejoría en los puntajes de la EuroQol (European Quality of Life Instrument) o cualquier instrumento validado.

## 7.4. Hipótesis de investigación

¿Es el abordaje farmacológico una medida efectiva para el control de la agresión en el trastorno límite de la personalidad?

## 7.5. Criterios de selección

### 7.5.1. Criterios de inclusión

- Estudios con diseño de *ensayo clínico aleatorizado*.
- Estudios que incluyeran pacientes con trastorno límite de la personalidad diagnosticado mediante entrevista estructurada y que entre las variables a evaluar incluyeran impulsividad - agresividad.
- Estudios que incluya abordaje farmacológico del TLP.

### 7.5.2. Criterios de exclusión

- Estudios observacionales, series de casos o integrativos.
- Estudios que en el título hicieran referencia a comorbilidades en eje I y eje III.
- Estudios con ácidos grasos omega-3 o intervenciones de psicoterapia.

## 7.6. Definiciones operativas

- **Agresión:** conducta con la intención de generar un estímulo nocivo o un comportamiento destructivo hacia otro organismo u objeto.
- **Agitación:** comportamiento verbal o de tipo motor que puede ocurrir al mismo tiempo con la agresión.
- **Ira:** estado emocional que varía desde una irritación leve a la furia intensa y es un precursor común de la conducta agresiva manifiesta.

- **Impulsividad:** predisposición a reaccionar de forma brusca y no planificada ante estímulos internos o externos sin considerar las consecuencias para sí mismo o para los otros.
- **Trastorno límite de la personalidad:** Patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad con una notable impulsividad (APA 1994).
- **Tratamiento farmacológico:** Tratamiento con cualquier sustancia diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.

### **7.7. Control de sesgos**

Para establecer los estudios que se incluirían en la revisión, se determinaron criterios de selección (inclusión y exclusión) a fin de disminuir el sesgo del investigador que tiende a incluir los estudios con resultados positivos. Dos evaluadores revisaron de manera independiente los artículos y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Para evitar sesgos de publicación, se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos utilizando términos MeSH, combinando estos con términos de texto. Además, se realizó una búsqueda manual en las revistas especializadas en la literatura listada en los artículos y se realizó búsqueda de literatura gris.

### **7.8. Plan de análisis**

Se identificaron aquellos artículos que cumplieran con criterios de inclusión y se realizó una lectura crítica con extracción de los resultados. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la escala de Jadad. Los estudios que se incluyeron en la revisión fueron organizados en una tabla donde se describieron los siguientes datos: autor, país, año, título, diseño, metodología, número de pacientes, resultados y conclusiones (ver **Anexo 2**). Se

realizó una tabla de acuerdo a niveles de evidencia en la que se incluyeron los siguientes aspectos: año de publicación, nombre del estudio, autor y nivel de evidencia (ver **Tabla 8**).

### 7.9. Evaluación de niveles de evidencia

Se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
<b>A</b>	Existe buena evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>B</b>	Existe moderada evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>C</b>	La recomendación se basa en la opinión de expertos o un panel de consenso
<b>D</b>	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

**Tabla 7.** Grados de recomendación.

CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DE NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE	
<b>Ia</b>	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria
<b>Ib</b>	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria
<b>IIa</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria
<b>IIb</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado
<b>III</b>	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
<b>IV</b>	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

**Tabla 8.** Niveles de evidencia.

### **7.10. Limitaciones de esta revisión**

Este estudio ha utilizado el enfoque de una revisión sistemática de la literatura y existen algunas limitaciones inherentes a este tipo de diseño. Algunas de ellas están determinadas por la calidad de los estudios incluidos y la metodología de la revisión. En ocasiones, pueden existir limitaciones por el idioma, aunque en esta revisión no se limitaron las búsquedas por este motivo. La restricción a la literatura publicada es común que pueda conducir a sesgos, aunque es posible que la literatura no publicada no identificada en esta revisión no aporte resultados significativos.

Los estudios incluidos en esta revisión fueron conducidos en países europeos y en los Estados Unidos, por lo cual su generalización a la población colombiana puede ser limitada y esto necesita ser analizado objetivamente. Sin embargo, los estudios deberían tener amplia inferencia si los resultados son consistentes y la asociación bajo investigación es biológicamente plausible.

Una limitación importante de esta investigación, que también puede considerarse como hallazgo, es que a la fecha no existe en la literatura disponible una medición clínica de la agresividad que sea objetiva y comparable, y que permita realizar una investigación integrativa.

### **7.11. Consideraciones éticas**

En la presente investigación se realizó una revisión sistemática de la literatura. No se realizó ninguna intervención por lo cual se considera como una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO. Se siguieron los lineamientos de la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 por la cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud.

### **7.12. Conflictos de interés**

No se declaró ningún tipo de conflicto de interés académico, financiero o político.

## 8. CRONOGRAMA

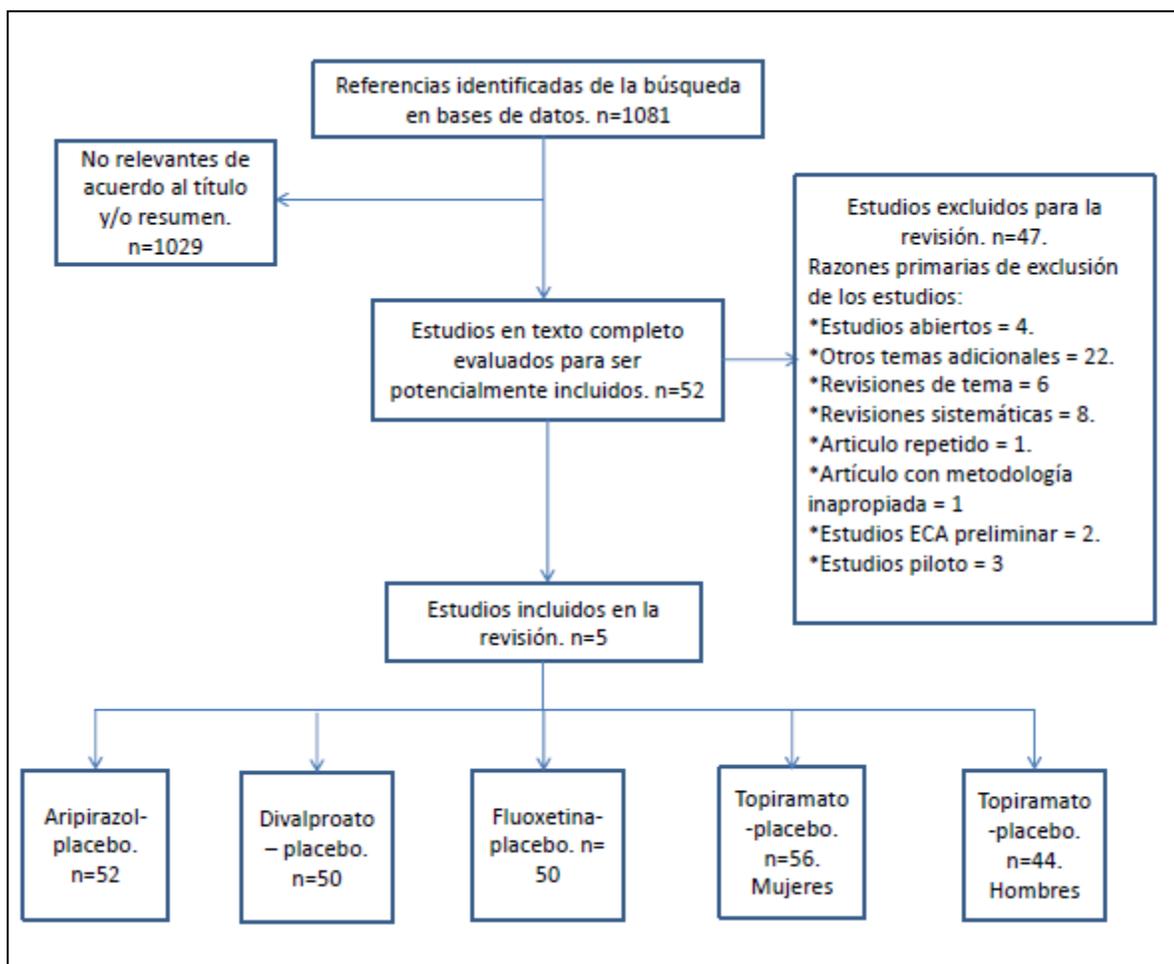
ACTIVIDADES	MESES							
	OCTUBRE 2011	ABRIL 2012	MAYO 2012	JUNIO 2012	JULIO 2012	AGOSTO 2012	SEPTIEMBRE 2012	OCTUBRE 2012
Revisión de bibliografía								
Identificación de la literatura								
Selección de estudios								
Evaluación de calidad de estudios								
Recolección de datos								
Análisis de datos								
Informe final								

## 9. PRESUPUESTO

TÍTULO	CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	VALOR	TOTAL
<b>Gastos materiales</b>	<b>3</b> Unidades	<i>Cartucho impresora Hewlett-Packard</i>	30,000	90,000
	<b>2</b> Unidades	<i>Resaltadores</i>	2,500	5,000
	<b>2</b> Unidades	<i>Resma hojas carta</i>	12,000	24,000
			<b>subtotal</b>	119,000
<b>Costos de personal</b>	Horas	<i>Recurso humano</i>		3'000,000
			<b>Total</b>	<b>3'119,000</b>

## 10. RESULTADOS

Se identificaron 1081 referencias en la búsqueda realizada en las bases de datos; de éstos se excluyeron 1029 de acuerdo a título y resumen. Se seleccionaron, por tanto, de manera preliminar 52 artículos, los cuales fueron revisados en texto completo por cada uno de los revisores excluyendo 47 estudios (ver **Anexo 3 y figura 1**). Por lo anterior 5 artículos fueron seleccionados para incluirse en la revisión.



**Figura 1.** *Flujograma búsqueda de estudios.*

## Evaluación de los estudios

Cinco estudios cumplieron con los criterios de selección (criterios de inclusión y exclusión). Estos se incluyeron para hacer parte de esta revisión (ver **Anexo 4**). Para la evaluación de los niveles de evidencia de los estudios incluidos se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality, catalogándolos como nivel de evidencia Ib (ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria) (ver **Tabla 8**).

REF	AÑO	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES	NIVEL DE EVIDENCIA
25	2006	Aripiprazole in the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Nickel M, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa F, Bachler E, <i>et al.</i>	Ib
26	2005	Impact of Trait Impulsivity and State Aggression on Divalproex Versus Placebo Response in Borderline Personality Disorder	Hollander E; Swann A; Coccaro E; Jiang P; Smith T.	Ib
29	1995	Effect of Fluoxetine on Anger in Symptomatic Volunteers With Borderline Personality Disorder	Salzman C; Wolfson A; Schatzberg A; Looper J; Henke R; Albanese M; Schwartz J; <i>et al.</i>	Ib
27	2006	Topiramate Treatment for Women With Borderline Personality Disorder: A Double-blind, Placebo-Controlled Study	Loew T; Nickel M; Muehlbacher M; Kaplan P; Nickel C; Kettler C; <i>et al.</i>	Ib
28	2005	Treatment of Aggression with Topiramate in Male Borderline Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Nickel M; Nickel C; Kaplan P; Lahmann C; Mühlbacher M; Tritt K; <i>et al.</i>	Ib

**Tabla 9.** Evaluación de niveles de evidencia.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos, se utilizó la Escala de Jadad. Esta escala evalúa aspectos relacionados con la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y del investigador además de la descripción de las pérdidas de seguimiento (ver **Anexo 5**). El 40% de los estudios describen adecuadamente el proceso de aleatorización, el 60% de los estudios un adecuado proceso de cegamiento. Uno de los estudios no describió el seguimiento de los pacientes. De los estudios incluidos en la presente investigación, uno de ellos obtuvo la mayor calificación de calidad metodológica según Jadad (ver **Tabla 9**).

<b>Evaluación de calidad de los ECA (Escala de Jadad)</b>					
<b>Ref.</b>	<b>Estudio</b>	<b>Calidad Total (/5)</b>	<b>Aleatorización (/2)</b>	<b>Cegamiento (/2)</b>	<b>Seguimiento (/1)</b>
25	Aripiprazole in the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	4	1	2	1
26	Impact of Trait Impulsivity and State Aggression on Divalproex Versus Placebo Response in Borderline Personality Disorder	3	1	1	1
29	Effect of Fluoxetine on Anger in Symptomatic Volunteers With Borderline Personality Disorder	3	1	1	1
27	Topiramate Treatment for Women With Borderline Personality Disorder A Double-blind, Placebo-Controlled Study	4	2	2	0
28	Treatment of Aggression with Topiramate in Male Borderline Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	5	2	2	1

**Tabla 10.** Evaluación de ECA según escala Jadad.

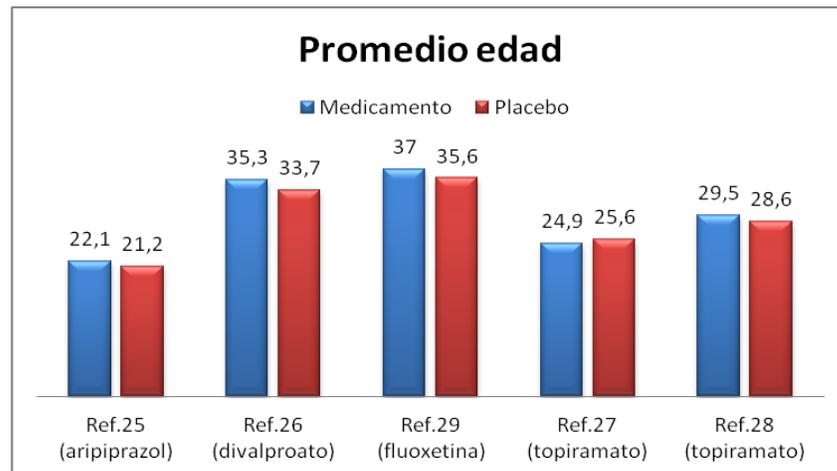
## Tamaño de muestra y características demográficas

Los cinco estudios analizados en esta revisión sistemática incluyeron un total de 224 pacientes entre hombres y mujeres con un rango de 22 pacientes como mínimo y 56 pacientes como máximo (ver **Tabla 11**). El grupo experimental con antipsicótico (aripiprazol) incluyó 26 pacientes, así como el grupo control. Los estudios que evaluaron estabilizadores del ánimo (divalproato y topiramato) incluyeron 68 pacientes en total, mientras que el grupo control fue de 82 pacientes. El estudio que experimentó con antidepresivo (fluoxetina), incluyó 13 pacientes con un grupo control de nueve pacientes.

Ref	ESTUDIO	TAMAÑO DE MUESTRA
25	Aripiprazole in the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study	52 pacientes: 43 mujeres - 9 hombres Grupo aripiprazol: 26 pacientes Grupo placebo: 26 pacientes
26	Impact of Trait Impulsivity and State Aggression on Divalproex Versus Placebo Response in Borderline Personality Disorder	50 pacientes: 27 mujeres - 23 hombres Grupo Divalproex: 18 pacientes Grupo Placebo: 32 pacientes
29	Effect of Fluoxetine on Anger in Symptomatic Volunteers With Borderline Personality Disorder	22 Pacientes: 14 mujeres - 8 hombres Grupo Fluoxetina: 13 pacientes Grupo Placebo: 9 pacientes
27	Topiramate Treatment for Women With Borderline Personality Disorder. A Double-blind, Placebo-Controlled Study	56 mujeres Grupo Topiramato: 28 pacientes Grupo Placebo: 28 pacientes
28	Treatment of Aggression with Topiramate in Male Borderline Patients: A Double-Blind, Placebo- Controlled Study	44 hombres Grupo Topiramato: 22 pacientes Grupo Placebo: 22 pacientes

**Tabla 11.** *Tamaño de muestra de los estudios.*

La edad promedio de los pacientes incluidos en los estudios se encontraba entre los 21.5 y los 37 años. Para los grupos con tratamiento farmacológico la edad osciló entre 22.1 y 37 años y para los grupos con placebo la edad osciló entre 21.2 y 35.6 años.



**Figura 2.** Promedio de edad de los pacientes incluidos en los estudios.

El tiempo de tratamiento tuvo un rango de ocho semanas como mínimo y 13 semanas como máximo. En cuanto a las dosis manejadas, fueron de 15mg por día para tratamiento con antipsicótico (aripirazol), 40mg por día en promedio con tratamiento de antidepresivo (fluoxetina), y un rango entre 500-2250 mg con una dosis media de 1325 mg por día para estabilizadores de ánimo (divalproato) y 25 – 250 mg día para topiramato.

### **Comparaciones medicamento *versus* placebo**

En los estudios incluidos, el aripirazol, el divalproato, la fluoxetina y el topiramato fueron comparados con placebo. Todos los estudios identificaron evidencia significativa de efectividad en comparación al placebo.

#### Antipsicóticos

La comparación del antipsicótico atípico aripirazol contra placebo fue evaluada en uno de los estudios incluidos. Dicha comparación evidenció cambios significativos en puntajes de la escala SCL-90-R, HAM-D y HAM-A tras ocho semanas de tratamiento<sup>25</sup>. La escala de evaluación de expresión de ira en dicho estudio también mostró cambios favorables con

disminución en los puntajes ( $p < 0.001$ ). De igual manera, se evidenciaron cambios para ambos grupos en cuanto a depresión y ansiedad. En la escala de ansiedad, el aripiprazol inicialmente se asoció con un cambio gradual, pero en depresión se asoció con un cambio rápido. La única área que no mostró cambios en la escala SCL-90-R tras el tratamiento con aripiprazol fue la de somatización<sup>25</sup>.

### Antidepresivos

Uno de los estudios incluidos evaluó la fluoxetina en comparación a placebo. Este estudio encontró una diferencia significativa en el grupo medicado con fluoxetina específicamente en la subescala de ira ( $p = 0.005$ )<sup>29</sup>. La mejoría de la ira y la depresión en la escala POMS fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Importante anotar que casi todos los miembros del grupo de placebo de este estudio mostraron al menos alguna mejoría y muchos mostraron una sustancial mejoría<sup>29</sup>.

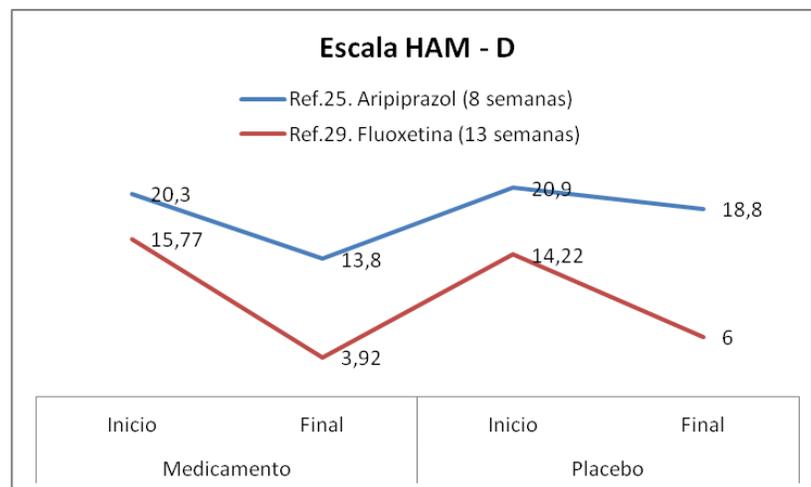
### Estabilizadores del ánimo

Efectos benéficos fueron encontrados para el divalproato sódico. Uno de los estudios incluidos evaluó sus efectos en comparación a placebo utilizando un análisis por intención de tratar<sup>26</sup>. El divalproato fue superior a placebo en reducir la agresividad impulsiva en pacientes con TLP. En todas las escalas que evaluaron agresividad e impulsividad se reportaron puntajes significativos ( $p < 0.05$ )<sup>26</sup>.

En cuanto al topiramato, dos estudios incluidos en la revisión evaluaron este medicamento en comparación a placebo. Ambos estudios reportaron cambios significativos en las escalas evaluadas. En uno de ellos en donde se evaluó la escala STAXI se encontró mejoría en las subescalas de evaluación de la ira ( $p < 0.05$ )<sup>28</sup>. El otro estudio que evaluó topiramato contra placebo, también reportó diferencias especialmente en hostilidad, ansiedad y somatización ( $p < 0.001$ )<sup>27</sup>. También mostró diferencias significativas en cuanto a calidad de vida que el grupo placebo. No evidenció cambios en síntomas obsesivo-compulsivos, depresión e ideación paranoide ( $p > 0.05$ )<sup>27</sup>.

### Comparación según escalas utilizadas

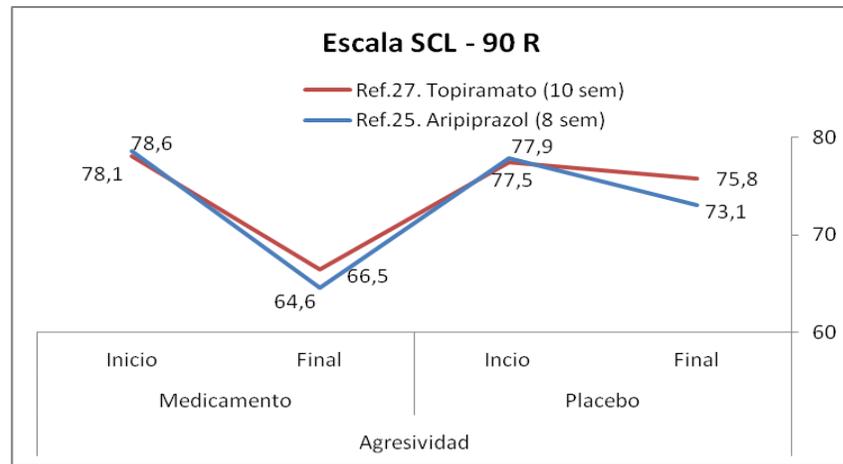
En el estudio con divalproato se utilizó la Escala de agresividad manifiesta (OAS), el cuestionario de agresión (AQ), la Escala de manía de Young (YMRS), la Escala de depresión de Hamilton (HAM-D) y la Escala de impulsividad de Barratt (BIS-11)<sup>26</sup>. En el estudio con fluoxetina también se incluyó la Escala de depresión de Hamilton (HAM-D), la Escala de consecución de objetivos (GAS), la Escala de calificación del trastorno de la personalidad (PDRS), la Escala de perfil de estados de ánimo (POMS) y el listado de síntomas de agresividad manifiesta (OAS-R)<sup>29</sup>. En cuanto a la escala HAM-D, el aripiprazol y la fluoxetina mostraron disminución en los puntajes en comparación con placebo (ver **Figura 3**).



**Figura 3.** Comparación depresión según escala HAM-D.

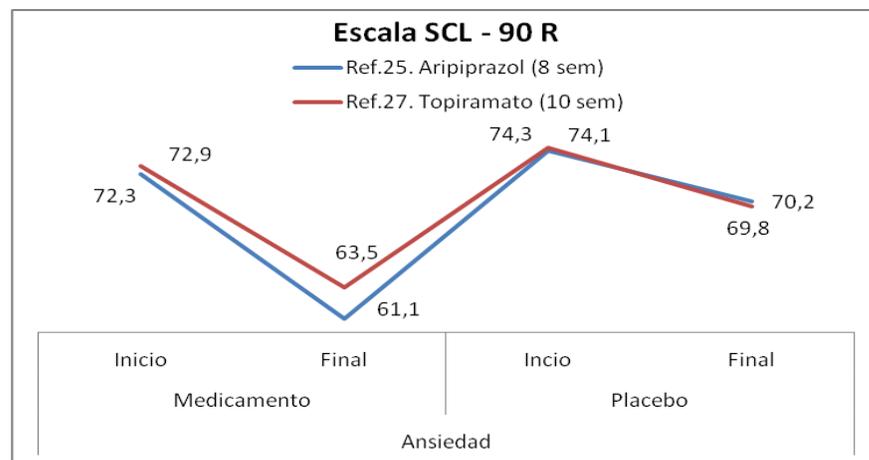
En los estudios que evaluaron el topiramato las escalas incluidas fueron: El inventario de síntomas (SCL-90-R), el índice de gravedad global (GSI), el cuestionario de salud (SF-36) y el Inventario de Problemas Interpersonales (IIP-D). En el otro estudio que evaluó topiramato se utilizó el inventario de expresión de ira (STAXI)<sup>28</sup>. En cuanto a la escala SCL-90-R utilizada en los estudios, la dimensión sintomática de agresividad reportó

cambios durante el tiempo de tratamiento. Esta escala reportó puntajes similares tanto con estabilizador del ánimo como con antipsicótico comparado con placebo (ver **Figura 4**).



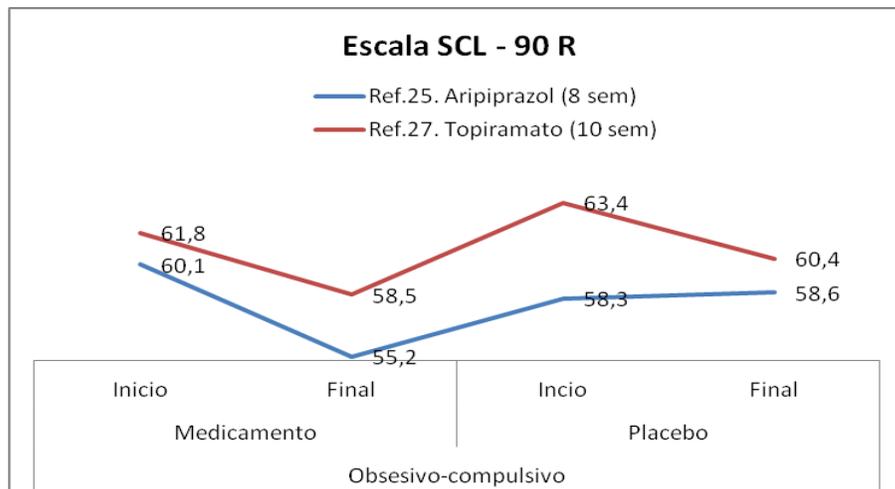
**Figura 4** .Comparación de agresividad según escala SCL-90-R.

En cuanto a la dimensión sintomática de ansiedad evaluada con la escala SCL-90-R, esta mostró puntajes similares en la disminución de los niveles de ansiedad en los pacientes al final del tratamiento, tanto con antipsicótico como con estabilizador del ánimo comparándolo con placebo<sup>25,27</sup>(ver **Figura 5**).



**Figura 5**.Comparación de ansiedad según escala SCL-90-R.

Para la dimensión sintomática obsesivo-compulsivo se observa una mejoría al utilizar medicamentos con respecto al placebo. Al comparar los medicamentos, el aripiprazol reportó mejores puntajes en los síntomas evaluados en dicha escala en comparación con el estabilizador del ánimo (topiramato) (ver **Figura 6**).



**Figura 6.** Comparación niveles obsesivo-compulsivo según escala SCL-90-R.

### Tolerabilidad y seguridad

La tolerabilidad parece no diferir de manera marcada en los grupos de comparación de medicamento-placebo. Para el topiramato, uno de los estudios reportó reducción de peso la cual fue más significativa en el grupo experimental que en el grupo placebo ( $p < 0.001$ )<sup>27</sup>. En este estudio, no se describieron otros efectos secundarios serios con este medicamento, aunque en algunos casos se reportaron problemas de memoria, dificultades en la concentración, cefalea, dolor menstrual, mareo y parestesias<sup>27</sup>. En el otro estudio que evaluó topiramato, también se encontró pérdida de peso asociada a la medicación en comparación al placebo. La diferencia en la pérdida de peso entre los grupos fue de cinco

kilos ( $p < 0.001$ ). Tampoco se observaron otros efectos secundarios serios excepto por casos aislados donde reportaron fatiga, mareo, cefalea y parestesias<sup>28</sup>.

En cuanto al aripiprazol, los efectos secundarios más comunes con este medicamento fueron cefalea, insomnio, náusea, estreñimiento y ansiedad<sup>25</sup>. No se observaron cambios en el peso corporal con la administración de aripiprazol y concluyen que es un agente seguro y bien tolerado. En los estudios que evaluaron fluoxetina y divalproato no se realizaron descripciones particulares en cuanto a efectos secundarios. Al parecer, las medicaciones fueron bien toleradas y sin aparentes efectos secundarios serios.

TÍTULO, AUTOR, AÑO.	TIPO DE ESTUDIO	N	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	MEDIDA DE DESCENLACE	RESULTADOS	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	PUNTAJE JADAD
<b>Aripiprazole in the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study.</b> Nickel M, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa F, Bachler E, <i>et al.</i> 2006	Ensayo clínico aleatorizado	52	Tratamiento con Aripiprazol. n=26	Placebo (no descrito) n=26	Disminución del puntaje en el dominio de agresividad/hostilidad de la escala SCL-90-R.  Disminución de la puntuación de STAEI	Disminución de 14 puntos en el dominio agresividad/hostilidad de la escala SCL-90-R en el grupo de aripiprazol. (Vs disminución de 4.8 puntos en el grupo placebo).  Incremento de 3.2 puntos en el dominio de control de la ira en la STAEI y disminución significativa en los otros 3 dominios. Mejoría más discreta en grupo placebo.	Ham D, Ham A, SCL-90, GSI, STAEI.	4
<b>Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder.</b> Hollander E <i>et al.</i> 2005	Ensayo clínico aleatorizado	50	Tratamiento con Divalproato. n=18	Placebo (no descrito) n=32	Disminución en el puntaje de OAS	Disminución en el puntaje de la OAS en pacientes con puntuaciones de base >34.7. Menor disminución en pacientes con puntajes más bajos. Escasa disminución en grupo placebo.	OAS, Barratt impulsiveness scale, YMRS, Ham D.	3

<b>Topiramate treatment for women with borderline personality disorder.</b> 2006	Ensayo clínico aleatorizado	56	Tratamiento con Topiramato. n= 28	Placebo (no descrito) n=28	Disminución del puntaje en el dominio de agresividad/hostilidad de la escala SCL-90-R.	Disminución estadísticamente significativa en el puntaje del dominio de agresividad/hostilidad de la escala SCL-90-R en grupo topiramato. Disminución no significativa en el grupo placebo.	SCL-90-R, GSI, SF-36 Health Survey, IIP-D.	4
<b>Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo controlled study.</b> Nickel M et al. 2005.	Ensayo clínico aleatorizado	44	Tratamiento con Topiramato. n=22	Placebo (no descrito) n=22	Disminución global en la puntuación de la escala STAXI	Disminución en la puntuación global de la escala. La disminución fue estadísticamente significativa para todos los dominios excepto para el de anger in en el grupo que recibió topiramato. Escasa mejoría en grupo placebo.	STAXI.	5
<b>Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder.</b> Salzman C et al. 1995.	Ensayo clínico aleatorizado	22	Tratamiento con Fluoxetina. n=13	Placebo (no descrito) n=9	Disminución de puntaje en escalas POMS y OAS-R	Disminución estadísticamente significativa en POMS en el grupo de fluoxetina. No mejoría en el grupo placebo.	HAM-D, GAS, PDRS, POMS, OAS-R	3

**Tabla 12.** Resumen características de estudios seleccionados.

## 11. DISCUSIÓN

Se identificaron cinco ensayos clínicos relacionados con el tratamiento farmacológico de la agresividad en el TLP que cumplieron los criterios de selección. El topiramato, la fluoxetina, el aripiprazol y el divalproato fueron evaluados en dichos estudios. El rango de duración de los estudios incluidos fue de ocho a 13 semanas. Todos los medicamentos evaluados mostraron mejores resultados en las áreas de agresividad e impulsividad con respecto al placebo<sup>25,26,27,28,29</sup>.

El promedio de duración de los estudios fue de 10.5 semanas. Estos periodos de observación pueden ser suficientes para predecir la eficacia en un paciente en particular en especial en un contexto experimental. Sin embargo, la efectividad de los tratamientos con medicamentos a menudo pueden demorar más en el ambiente clínico práctico por lo cual, tanto los beneficios como los efectos secundarios deberían ser monitoreados cuidadosamente. De esta manera, los periodos de observación largos deberían ser lo ideal para potenciar la validez externa y la aplicabilidad de los hallazgos en el contexto de la atención clínica.

Es importante tener en cuenta que en los entornos clínicos los pacientes pueden recibir diversos psicotrópicos al mismo tiempo lo cual es común. Son escasos los estudios que involucran polifarmacia y esto debe ser considerado ya que la administración de varios medicamentos no está bien soportada por ensayos clínicos, por tal motivo esta decisión clínica debería ser manejada con precaución. También es importante tener en cuenta que en la práctica diaria muchos pacientes pueden recibir psicoterapia a la vez que tratamiento farmacológico, lo cual puede influir en el resultado clínico de los pacientes.

La evaluación de los efectos secundarios es también importante en el abordaje terapéutico de las patologías. Estos pueden influir especialmente en la adherencia a los tratamientos y deben ser bien identificados por los clínicos. En este caso, los cambios en el peso corporal tienen particular valor ya que son frecuentes con topiramato el cual se relaciona con pérdida de peso que se evidencia al iniciar o aumentar su dosis<sup>27,28</sup>. Otros efectos también pueden

ser esperados, aunque en menor frecuencia como cefalea, insomnio, náusea y ansiedad en el caso del aripiprazol<sup>25</sup>. Dichos efectos pueden potenciarse con el uso de varios psicotrópicos lo cual puede aumentar la complejidad en el tratamiento de estos pacientes.

En la presente revisión, el uso de diferentes instrumentos de evaluación para la misma variable de resultado aporta un contexto de difícil comparación e interpretación. Los diferentes formatos de reporte de resultados y diferentes tipos de tamaños de muestra que fueron usados aportan aun más complejidad a la comparación de los hallazgos. Algunos estudios, incluyeron el mismo medicamento como por ejemplo el topiramato pero utilizaron escalas diferentes para su evaluación. Es importante resaltar también que tamaños de muestra relativamente pequeños pueden afectar el poder para detectar efectos significativos. Por lo anterior se realizó un análisis descriptivo y no un metaanálisis.

Es importante redirigir la mirada a nuevas líneas de investigación relacionados con el tema de esta revisión. Muchas inquietudes se generan en este tema en terrenos como el profundizar en la eficacia de las diferentes opciones farmacológicas o cuales tipos de pacientes responden a que tipos de fármacos e incluso, la duración óptima de las diferentes opciones farmacológicas. Adicionalmente, la combinación de farmacoterapia con psicoterapia y las indicaciones para su uso deberían ganar más atención siendo un buen fundamento para futuras investigaciones.

Las conclusiones que se pueden realizar según los estudios incluidos en esta revisión deben ser analizadas cuidadosamente teniendo en cuenta las limitaciones que se han discutido anteriormente. Considerando la evidencia junto con la experiencia clínica, los medicamentos tales como topiramato, aripiprazol, divalproato y fluoxetina, podrían ser recomendados para el manejo de la agresividad en pacientes con TLP ya que muestran mejores resultados que el placebo. En la escala SF-36 que evalúa calidad de vida relacionada con la salud, el topiramato fue superior al placebo con mejoría en la actividad física y la vitalidad, mejorando la autopercepción de salud y reducción del dolor físico<sup>27</sup>.

Esta revisión aporta información que sugiere que el abordaje farmacológico es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la agresividad e impulsividad en el TLP. Los estudios evaluados reportan mejores resultados en las escalas utilizadas en comparación a

placebo. Se considera que se necesitan estudios con características metodológicas que permitan comparar de manera más precisa algunas variables como la escala utilizada para determinar la diferencia entre las mismas ya que esto constituye la principal limitación de este estudio donde se destaca la variabilidad metodológica entre los estudios incluidos en la revisión. Así mismo, se considera que el presente estudio pone en evidencia la necesidad de desarrollar un instrumento de medición clínica de la agresividad estandarizado, que sea objetivo y comparable.

## 12. CONCLUSIONES

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática de la literatura permite realizar las siguientes conclusiones:

- a. El topiramato, el aripiprazol, la fluoxetina y el divalproato, parecen ser más eficaces que el placebo en el control de agresividad e impulsividad en el TLP.
- b. El topiramato está relacionado con disminución del peso corporal.
- c. Efectos secundarios como mareo, fatiga, somnolencia y parestesias, se pueden esperar con topiramato. Cefalea, insomnio, náusea, estreñimiento y ansiedad se pueden esperar con aripiprazol dependiendo del tiempo de prescripción.
- d. A la fecha no existe en la literatura disponible una medición clínica unificada de la agresividad que sea objetiva y comparable, y que permita realizar una investigación integrativa.

NOTA: las conclusiones realizadas se dan en el contexto de la evidencia clínica obtenida en esta revisión.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Gunderson J, Zanarini M, Choi-kain L, Mitchell K, Jang K, Hudson J. Family study of borderline personality disorder and its sectors of psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(7):753-762.
2. Látalová K, Prasko J. Aggression in borderline personality disorder. *Psychiatr Q.* 2010; 81:239-251.
3. Levy K, Beeney J, Temes C. Attachment and its vicissitudes in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011; 13:50-59.
4. Gunderson J. Borderline personality disorder. *N Engl J Med.* 2011; 364:2037-2042.
5. Paris J. Borderline personality disorder. *CMAJ.* 2005; 172(12):1579-83.
6. Zanarini MC, Frankenburg FR, Weingeroff JL, Reich DB, Fitzmaurice GM, Weiss RD. The course of substance use disorders in patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 10-year follow-up study. *NIH.* 2011; 106(2):342-48.
7. Lewis KL. Borderline personality or complex posttraumatic stress disorder? An update on the controversy. *Harv Rev Psychiatry.* 2009; 17(5):322-8.
8. Sansone R, Sansone L. Borderline personality and criminality. *Psychiatry* 2009; 6(10):16-20.
9. Niedtfeld I, Kirsch P, Schulze L, Herpertz SC, Bohus M, Schmahl C. Functional connectivity of pain-mediated affect regulation in borderline personality disorder. *PloS ONE.* 2012; 7(3):e33293. Doi:10.1371/journal.pone.0033293.
10. Sansone R, Sansone L. Chronic pain syndromes and borderline personality. *Innov Clin Neurosci.* 2012; 9(1):10-14.
11. Stepp S, Whalen D, Pilkonis P, Hipwell A, Levine M. Children of mothers with borderline personality disorder: Identifying parenting behaviors as potential targets for intervention. *Personal disord.* 2011; 3(1):76-91.
12. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Hannah J. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane database of systematic reviews.* 2010. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003499/frame.html>. DOI: 10.1002/14651858.CD003499.pub3.

13. Allen A, Links P. Aggression in borderline personality disorder: Evidence for increased risk and clinical predictors. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14:62-69.
14. Maloney E, Degenhardt L, Darke S, Nelson E. Impulsivity and borderline personality as risk factors for suicide attempts among opioid-dependent individuals. *Psychiatry Res.* 2009;169(1):16-21.
15. McCloskey M, New A, Siever L, Goodman M, Koenigsberg H, Flory J, Coccaro E. Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2009; 43(12):1036-1048. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.01.002.
16. Castañeda FM, Tirado DE. Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: una revisión. *Salud Ment [revista en la Internet].* 2008 Abr [citado 2012 Mayo 06] ; 31(2): 145-150. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252008000200009&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252008000200009&lng=es).
17. Soloff P, Chiapetta L. Prospective predictors of suicidal behavior in BPD at 6 year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2012 May 1; 169(5):484-490. Doi:10.1176/appi.ajp.2011.11091378.
18. Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46(4):516-25.
19. Soloff P, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatry Res.* 2008; 164(3):223-236.
20. Brown M, Linehan M, Comtois K, Murray A, Chapman A. Shame as a prospective predictor of self-inflicted injury in borderline personality disorder: A multi-modal analysis. *Behav Res Ther* 2009;47(10):815-822.
21. Stoffers J, Vollma BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality. *The Cochrane collaboration.* 2010.
22. Stanford M, Anderson N, Lake S, Baldrige R. Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. *Current treatment options in neurology.* 2009; 11: 383-390.

23. Goodman M, Siever L. Current psychological and psychopharmacologic treatments of borderline personality disorder. Disponible en: [http://www.mssm.edu/static\\_files/MSSM/Files/Research/Programs/Mood%20and%20Personality%20Disorders%20Research%20Program/treatment.pdf](http://www.mssm.edu/static_files/MSSM/Files/Research/Programs/Mood%20and%20Personality%20Disorders%20Research%20Program/treatment.pdf).
24. Sarmiento M. Terapia conductual-dialéctica para pacientes con trastorno límite de la personalidad. Rev. Colomb. Psiquiat. 2008; 37:149-163.
25. Nickel M, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa F, Bachler E, *et al.* Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: A double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 2006; 163:833- 838.
26. Hollander E, Swann A, Coccaro E, Jiang P, Smith T. Impact of trait impulsivity and state aggression on Divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 2005; 162:621- 624.
27. Loew T, Nickel M, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, *et al.* Topiramate treatment for women with borderline personality disorder. Journal of clinical psychopharmacology 2006; 26(1):61-66.
28. Nickel M, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Muehlbacher M, Tritt K. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: A double-blind, placebo-controlled study. Biol psychiatry 2005; 57:495-499.
29. Salzman C, Wolfson A, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. Journal of clinical psychopharmacology 1995; 15(1):23-29.

## **Anexo 1. Herramientas adicionales de búsqueda de información**

### Búsqueda manual

- *Revista colombiana de psiquiatría*
- *Current opinión in psychiatry*
- *American psychiatric association*
- *Psychiatryonline*
- *American Journal of psychiatry*

## Anexo 2. Estudios excluidos

TÍTULO, AUTOR, AÑO	INCLUIDO EN LA REVISIÓN	OBSERVACIONES
<b>Amianto F. Et Al. supervised team management with or without structured psychotherapy, in heavy users of a mental health service with BPD. 2011.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. Estudio con intervenciones de psicoterapia
<b>Barrett E. Et Al. hurt people who hurt people. Violence amongst individuals with comorbid substance use disorder and post traumatic stress disorder. 2011.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica
<b>Bellino S. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of BPD. 2006.</b>	NO	No es un ensayo clínico aleatorizado. No evalúa impulsividad y/o agresividad.
<b>Bellino S. Et Al. Efficacy and Tolerability of pharmacotherapies for BPD. 2008.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado. No incluye impulsividad y/o agresividad
<b>Binks C. Et Al. Psychological therapies for people with borderline personality. 2009.</b>	NO	Revisión sistemática que considera otro tipo de intervenciones
<b>Brazler J. Et Al. Psychological therapies for BPD including dialectic behavior therapy for BPD: a systematic review and preliminary economic evaluation. 2006.</b>	NO	Intervención psicoterapéutica no farmacológica.
<b>Clarkin J. Et Al. Evaluating Three Treatments for Borderline Personality Disorder. 2007.</b>	NO	Estudio con intervenciones de psicoterapia
<b>Critchfield K. Et Al. The Relationship Between Impulsivity, Aggression, And Impulsive-Aggression. 2008.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No evalúa impulsividad y/o agresividad. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Critchfield K. Et Al. The Relational Context of Aggression in Borderline Personality Disorder: Using Adult Attachment Style to Predict Forms of Hostility. 2004.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No evalúa impulsividad y/o agresividad. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Endicott J. Et. Al. A novel approach to assess inter-rater reliability in the use of the Overt Aggression Scale-Modified. 2002.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No es ensayo clínico aleatorizado

<b>Frankenburg F. Et Al. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and BD II. 2002.</b>	NO	Estudio que en el título hace referencia a comorbilidad en eje I. Estudio piloto.
<b>Friedel R Et al. Risperidone Treatment of Borderline Personality Disorder Assessed by a Borderline Personality Disorder–Specific Outcome Measure A Pilot Study. 2008.</b>	NO	No evalúa impulsividad y/o agresividad
<b>Gunderson J. Et Al. predictors of 2 years outcome for patients with BPD.2006.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Hawton K. Et Al. Psychological and pharmacological treatments for deliberate self harm (Review). 2009.</b>	NO	Revision sistemática que considera otro tipo de intervenciones
<b>Hollander E. Et Al. A preliminary double blind, placebo controlled trial of divalproex sodium in BPD. 2001.</b>	NO	No evalúa impulsividad y/o agresividad.
<b>Hollander E. Et Al. Divalproex in the Treatment of Impulsive Aggression: Efficacy in Cluster B Personality Disorders. 2003.</b>	NO	Estudio no limitado a pacientes con trastorno límite de la personalidad
<b>Huband N. Et Al. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity (Review). 2010.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Hummelen B. Et Al. The quality of the DSM-IV obsessive compulsive personality disorder construct as a prototype category. 2008.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No evalúa impulsividad y/o agresividad.
<b>Ingenhoven T. Et Al. Differential Effectiveness of Antipsychotics in BPD. 2011.</b>	NO	No evalúa impulsividad y/o agresividad
<b>Joyce P. Et Al. Genetic, developmental and personality correlates of self mutilation in depressed patients. 2006.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica
<b>Látalova K, Pras'ko J. Aggression in Borderline Personality Disorder. 2010</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Lieb K. Et Al. Systematic review of randomised trials Pharmacotherapy for borderline personality disorder. 2010.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado. No incluye impulsividad y/o agresividad.

<b>Linehan M. Et Al. Olanzapine plus dialectical behavior therapy for women with high irritability who meet criteria for BPD. 2008.</b>	NO	Comparación con psicoterapia. No evalúa impulsividad y/o agresividad.
<b>Löffler-Stastka H. Et Al. gender aspects in the planning of psychotherapy for BPD. 2006.</b>	NO	Estudio con intervenciones de psicoterapia
<b>Logan C, Blackburn R. Mental disorder in violent woman in secure settings: Potential relevance to risk for future violence. 2008.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Mercer D. Medications in the Treatment of borderline personality disorder 2006.</b>	NO	No incluye impulsividad y/o agresividad
<b>Minzenberg M. Et Al. Blunted hormone responses to ipsapirone are associated with trait impulsivity in personality disorder patients.. 2005.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No evalúa impulsividad, agresividad y/o suicidabilidad. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Miyaoka T, Et Al. Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: An open-label study. 2007</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado. No evalúa agresividad. No evalúa intervención farmacológica.
<b>New A. Et Al. fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression 2004.</b>	NO	Estudio que en el título hace referencia a comorbilidad en eje I.
<b>Nickel M. Topiramate reduced aggression in female patients with BPD. 2007.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Nickel M. topiramate treatment of aggression in male borderline patients. 2006.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Nosé M. Et Al. Efficacy of pharmacotherapy against core traits of BPD. 2006.</b>	NO	Revisión sistemática que considera otro tipo de intervenciones
<b>Oquendo M. Et Al. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge in MDD with and without BPD. 2005.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Perrella C. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. 2006.</b>	NO	No evalúa agresividad y/o impulsividad.

<b>Rinne T. Et Al. Fluvoxamine Reduces Responsiveness of HPA Axis in Adult Female BPD Patients with a History of Sustained Childhood Abuse. 2003.</b>	NO	No evalúa impulsividad y/o agresividad.
<b>Rinne T. Et Al. Hyperresponsiveness of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis to combined Dexamethasone/CRH challenge in female BPD subjects with a history of sustaines childhood abuse. 2002.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica
<b>Rocca P. Et Al. Treatment of BPD with Risperidone. 2002.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Saunders E. et al. Personalities Trait Dimensions and the Pharmacological treatment of BPD 2009.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Silva H. Et Al. Polimorfismos del transportador de serotonina y efecto de fluoxetina sobre la impulsividad y agresividad en el TLP. 2007.</b>	NO	No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Soloff P. Et Al. Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in BPD. 2003.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No es ensayo clínico aleatorizado.
<b>Steiner H. Et Al. Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder. 2003.</b>	NO	Evalúa trastornos de conducta además de TLP. No evalúa impulsividad y/o agresividad.
<b>Van den Eynde F Et Al. Efficacy of Quetiapine for Impulsivity and affective symptoms in BPD. 2008.</b>	NO	Comparación con psicoterapia
<b>Vita A. Et Al. Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants and placebo on the symptom dimensions of BPD. 2011.</b>	NO	Evalúa temas no incluidos en esta revisión.
<b>Yen S. Et Al. BPD Criteria Associated With Prospectively Observed suicidal Behavior. 2004.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Yen S. Et Al. Traumatic Exposure and Posttraumatic Stress Disorder in Borderline, Schizotypal, Avoidant, and Obsessive-Compulsive Personality Disorders: Findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. 2002.</b>	NO	No evalúa intervención farmacológica. No evalúa impulsividad, agresividad y/o suicidabilidad. No es ensayo clínico aleatorizado
<b>Zanarini M. Et Al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of BPD. 2011.</b>	NO	No evalúa impulsividad y/o agresividad.

<b>Zanarini M. Et Al. A preliminary, randomized controlled trial of fluoxetine, and the olanzapine-fluoxetin combination in women with BPD. 2004.</b>	NO	No evalúa impulsividad y/o agresividad
---	----	--

### **Anexo 3. Estudios incluidos**

Nickel M, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa F, Bachler E, *et al.* Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: A double-blind , placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006; 163:833- 838.

Hollander E, Swann A, Coccaro E, Jiang P, Smith T. Impact of trait impulsivity and state aggression on Divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:621- 624.

Loew T, Nickel M, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, *et al.* Topiramate treatment for women with borderline personality disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2006; 26(1):61-66.

Nickel M, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Muehlbacher M, Tritt K. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Biol psychiatry* 2005; 57:495-499.

Salzman C, Wolfson A, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 1995; 15(1):23-29.

#### **Anexo 4. Escala de Jadad.**

(De: Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, McQuay H. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. Control Clin Trials. 1996, 17(1):1-12)

<b>Estudio:</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Bonificación</b>
<b>1. ¿Se menciona si el estudio es aleatorizado</b>			
<b>2. ¿Se menciona si el estudio es doble ciego? (enmascaramiento del tratamiento a pacientes y a investigadores /evaluadores)</b>			
<b>3. ¿Se describen las pérdidas de seguimiento</b>			
<b>Puntuación final</b>			

Puntuación final: 0 - 5 puntos (a mayor puntuación mayor calidad del estudio)

#### **MÉTODO DE PUNTUACIÓN:**

Se da 1 punto para cada SÍ y 0 puntos para cada NO

Se suma 1 punto adicional si:

- En la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y si este es adecuado.
- En la pregunta 2 se describe el método de enmascaramiento del paciente y del investigador y si estos son adecuados

Se resta 1 punto si:

- En la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y es inadecuado
- En la pregunta 2 el método de enmascaramiento es inadecuado

## Anexo 5. Escalas utilizadas en los estudios incluidos.

### Escala de Hamilton para la Depresión –HAM-D

(De: Ramos-Brieva, J.C, A, Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr 1986(14): p.324-334)

El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 52 puntos.

- Una puntuación igual o superior a 25 corresponde a una depresión grave
- Una puntuación entre 7 y 17 corresponde a una depresión moderada .
- Valores inferiores son indicativos de la ausencia o remisión del trastorno .

#### **1. Humor deprimido, tristeza (melancolía), desesperanza, desamparo, inutilidad:**

0 Ausente

- 1 Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente
- 2 Estas sensaciones las relata espontáneamente
- 3 Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)
- 4 Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea

#### **2. Sentimiento de culpa:**

0 Ausente

- 1 Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
- 2 Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones
- 3 Siente que la enfermedad actual es un castigo
- 4 Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

#### **3. Suicidio:**

0 Ausente

- 1 Le parece que la vida no vale la pena ser vivida
- 2 Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir
- 3 Ideas de suicidio o amenazas
- 4 Intentos de suicidio (cualquier intento serio)

#### **4. Insomnio precoz:**

0 No tiene dificultad

- 1 Dificultad ocasional para dormir, por ejemplo le toma más de media hora el conciliar el sueño
- 2 Dificultad para dormir cada noche.

#### **5. Insomnio intermedio:**

0 No hay dificultad

- 1 Está desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche
- 2 Está despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)

#### **6. Insomnio tardío:**

0 No hay dificultad

- 1 Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir
- 2 No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

#### **7. Trabajo y actividades:**

0 No hay dificultad

- 1 Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)
- 2 Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)
- 3 Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad
- 4 Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda.

#### **8. Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y palabra, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora):**

0 Palabra y pensamiento normales

- 1 Ligero retraso en el habla
- 2 Evidente retraso en el habla
- 3 Dificultad para expresarse
- 4 Incapacidad para expresarse

#### **9. Agitación psicomotora:**

0 Ninguna

- 1 Juega con sus dedos
- 2 Juega con sus manos, cabello, etc.
- 3 No puede quedarse quieto ni permanecer sentado
- 4 Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios

#### **10. Ansiedad psíquica:**

0 No hay dificultad

- 1 Tensión subjetiva e irritabilidad
- 2 Preocupación por pequeñas cosas
- 3 Actitud aprensiva en la expresión o en el habla
- 4 Expresa sus temores sin que le pregunten

#### **11. Ansiedad somática (signos físicos concomitantes de ansiedad tales como: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, etc., cardiovasculares, palpitaciones, cefaleas. Respiratorios: hiperventilación, suspiros. Frecuencia de micción incrementada. Transpiración):**

0 Ausente

- 1 Ligera
- 2 Moderada
- 3 Severa
- 4 Incapacitante

#### **12. Síntomas somáticos gastrointestinales:**

0 Ninguno

- 1 Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
- 2 Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

#### **13. Síntomas somáticos generales:**

0 Ninguno

- 1 Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares.
- 2 Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.

#### **14. Síntomas genitales (disminución de la libido y trastornos menstruales):**

0 Ausente

- 1 Débil
- 2 Grave

#### **15. Hipocondría:**

0 Ausente

- 1 Preocupado de sí mismo (corporalmente)
- 2 Preocupado por su salud
- 3 Se lamenta constantemente, solicita ayuda

#### **16. Pérdida de peso:**

0 Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana

- 1 Pérdida de más de 500 g en una semana
- 2 Pérdida de más de 1 kg en una semana

#### **17. Perspicacia:**

0 Se da cuenta que está deprimido y enfermo

- 1 Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
- 3 No se da cuenta que está enfermo

## Escala de Hamilton para la Ansiedad –HAM-A

(De: Carrobles JA, Costa M, Del Ser T, Bartolomé P. La práctica de la terapia de conducta. Valencia. Promolibro. 1986)

El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 56 puntos.

- Una puntuación mayor o igual a 15 corresponde a ansiedad moderada/grave.
- Una puntuación de 6 a 14 corresponde a ansiedad leve.
- Una puntuación de 0 a 5 corresponde a ausencia o remisión del trastorno.

Síntomas de los estados de ansiedad	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/ Incapacitante
<b>1. Humor ansioso:</b> Inquietud. Expectativas de catástrofe. Aprensión (anticipación temerosa). Irritabilidad.					
<b>2. Tensión:</b> Sensaciones de tensión. Fatigabilidad. Imposibilidad de estar quieto. Reacciones de sobresalto. Llanto fácil. Temblores. Sensaciones de incapacidad para esperar.					
<b>3. Miedos:</b> A la oscuridad. A los desconocidos. A quedarse solo. A los animales. A la circulación. A la muchedumbre.					
<b>4. Insomnio:</b> Dificultades de conciliación. Sueño interrumpido. Sueño no satisfactorio, con cansancio al despertar. Sueños penosos. Pesadillas. Terrores nocturnos.					
<b>5. Funciones intelectuales (COGNITIVAS):</b> Dificultad de concentración. Mala memoria.					
<b>6. Humor depresivo:</b> Pérdida de interés. No disfruta del tiempo libre. Depresión. Insomnio de madrugada. Variaciones anímicas a lo largo del día.					
<b>7. Síntomas somáticos musculares:</b> Dolores musculares. Rigidez muscular. Sacudidas musculares. Sacudidas clónicas. Rechinar de dientes. Voz quebrada.					
<b>8. Síntomas somáticos generales:</b> Zumbido de oídos. Visión borrosa. Oleadas de calor o frío. Sensación de debilidad. Sensaciones parestésicas (pinchazos u hormigueos). 9. Síntomas cardiovasculares: Taquicardia. Palpitaciones. Dolor torácico. Sensación pulsátil en vasos. Sensaciones de “baja presión” o desmayos. Extrasístoles (arritmias cardíacas benignas).					
<b>10. Síntomas respiratorios:</b> Opresión pretorácica. Constricción precordial. Sensación de ahogo o falta de aire. Suspiros. Disnea (dificultad para respirar).					
<b>11. Síntomas gastrointestinales:</b> Dificultades evacuatorias. Gases. Dispepsia: dolores antes o después de comer, ardor, hinchazón abdominal, náuseas, vómitos, constricción epigástrica. Cólicos (espasmos) abdominales. Borborrigmos. Diarrea. Pérdida de peso. Estreñimiento.					
<b>12. Síntomas genitourinarios:</b> Micciones frecuentes. Micción imperiosa. Amenorrea (falta del período menstrual). Metrorragia (hemorragia genital). Frigidez. Eyaculación precoz. Impotencia. Ausencia de erección.					
<b>13. Síntomas del sistema nervioso autónomo:</b> Boca seca. Accesos de enrojecimiento. Palidez. Tendencia a la sudoración. Vértigos. Cefalea (dolor de cabeza) de tensión.					
<b>14. Conducta en el transcurso del test:</b> Tendencia al abatimiento. Agitación: manos inquietas, juega con los dedos, cierra los puños, tic, aprieta el pañuelo en las manos. Inquietud: va y viene. Temblor en las manos. Rostro preocupado. Aumento del tono muscular o contracturas musculares. Respiración entrecortada. Palidez facial. Traga saliva. Eructos. Taquicardia o palpitaciones. Ritmo respiratorio acelerado. Sudoración. Pestaño.					

## Escala Inventario de la Expresión de ira Estado-Rasgo (STAED),

(De: Oliva Mendoza Fj, Hernández Pozo Mdr, Calleja Bello N. Validación de la versión mexicana del inventario de expresión de ira estado-rasgo (staxi-2). Acta Colombiana de Psicología 2010; 13: 107-117)

Escalas	Subescalas	Reactivos
Ira-Estado	Sentimiento de ira	1. Estoy furioso 2. Me siento irritado 3. Me siento enfadado 5. Estoy quemado 7. Estoy cabreado
	Expresión verbal de la ira	6. Me gustaría decir tacos 9. Me dan ganas de maldecir a gritos 10. Me dan ganas de gritarle a alguien 12. Me dan ganas de gritar 15. Me gustaría echarle la bronca a alguien
	Expresión física de la ira	4. Le pegaría a alguien 8. Daría puñetazos a la pared 11. Quiero romper algo 13. Le tiraría algo a alguien 14. Tengo ganas de abofetear a alguien
Ira-Rasgo	Temperamento de ira	16. Me caliento rápidamente 17. Tengo un carácter irritable 18. Soy una persona exaltada 20. Tiendo a perder los estribos 23. Me enojo con facilidad
	Reacción a la ira	19. Me molesta cuando hago algo bien y no me lo reconocen 21. Me pone furioso que me critiquen delante de los demás 22. Me siento furioso cuando hago un buen trabajo y se me valora poco 24. Me enfado si no me salen las cosas como lo tenía previsto 25. Me enfado cuando se me trata injustamente
Expresión y control de la ira	Expresión externa de ira	27. Expreso mi ira 29. Hago comentarios irónicos de los demás 31. Hago cosas como dar portazos 34. Discuto con los demás 38. Digo barbaridades 40. Pierdo la paciencia
	Expresión interna de ira	28. Me guardo para mí lo que siento 32. Ardo por dentro aunque no lo demuestro 35. Tiendo a tener rencores que no cuento a nadie 37. Estoy más enojado de lo que quiero admitir 39. Me irrito más de lo que la gente se cree 42. Rehúyo encaramme con aquello que me enfada
	Control externo de ira	26. Controlo mi temperamento 30. Mantengo la calma 33. Controlo mi comportamiento 36. Puedo controlarme y no perder los estribos 41. Controlo mis sentimientos de enfado 43. Controlo el impulso de expresar mis sentimientos de ira
	Control interno de ira	44. Resparo profundamente y me relajo 45. Hago cosas como contar hasta diez 46. Trato de relajarme 47. Hago algo tosegado para calmarme 48. Intento distraerme para que se me pase el enfado 49. Pienso en algo agradable para tranquilizarme

## Escala inventario de síntomas (SCL-90R)

(De: Derogatis, L.R. 2001. Cuestionario de 90 síntomas SCL-90-R. Madrid: TEA ediciones, S.A.)

Síntomas	Nada	Muy poco	Poco	Bastante	Mucho
1. Dolores de cabeza.					
2. Nerviosismo.					
3. Pensamientos desagradables que no se iban de mi cabeza.					
4. Sensación de mareo o desmayo.					
5. Falta de interés en relaciones sexuales.					
6. Criticar a los demás.					
7. Sentir que otro puede controlar mis pensamientos.					
8. Sentir que otros son culpables de lo que me pasa.					
9. Tener dificultad para memorizar cosas.					
10. Estar preocupado/a por mi falta de ganas para hacer algo.					
11. Sentirme enojado/a, malhumorado/a.					
12. Dolores en el pecho.					
13. Miedo a los espacios abiertos o las calles.					
14. Sentirme con muy pocas energías.					
15. Pensar en quitarme la vida.					
16. Escuchar voces que otras personas no oyen.					
17. Temblores en mi cuerpo.					
18. Perder la confianza en la mayoría de las personas.					
19. No tener ganas de comer.					
20. Llorar por cualquier cosa.					
21. Sentirme incómodo/a con personas del otro sexo.					
22. Sentirme atrapada/o o encerrado/a.					
23. Asustarme de repente sin razón alguna.					
24. Explotar y no poder controlarme.					
25. Tener miedo a salir solo/a de mi casa.					
26. Sentirme culpable por cosas que ocurren.					
27. Dolores en la espalda.					
28. No poder terminar las cosas que empecé a hacer.					
29. Sentirme solo/a.					
30. Sentirme triste.					
31. Preocuparme demasiado por todo lo que pasa.					
32. No tener interés por nada.					
33. Tener miedos.					
34. Sentirme herido en mis sentimientos.					
35. Creer que la gente sabe qué estoy pensando.					
36. Sentir que no me comprenden.					
37. Sentir que no caigo bien a la gente, que no les gusto.					
38. Tener que hacer las cosas muy despacio para estar seguro/a de que están bien hechas.					
39. Mi corazón late muy fuerte, se acelera.					
40. Náuseas o dolor de estómago.					
41. Sentirme inferior a los demás.					
42. Calambres en manos, brazos o piernas.					

43. Sentir que me vigilan o que hablan de mí.					
44. Tener problemas para dormirme.					
45. Tener que controlar una o más veces lo que hago.					
46. Tener dificultades para tomar decisiones.					
47. Tener miedo de viajar en tren, ómnibus o subterráneos.					
48. Tener dificultades para respirar bien.					
49. Ataques de frío o de calor.					
50 Tener que evitar acercarme a algunos lugares o actividades porque me dan miedo.					
51. Sentir que mi mente queda en blanco.					
52. Hormigueos en alguna parte del cuerpo.					
53. Tener un nudo en la garganta.					
54. Perder las esperanzas en el futuro.					
55. Dificultades para concentrarme en lo que estoy haciendo.					
56. Sentir flojedad, debilidad, en partes de mi cuerpo.					
57. Sentirme muy nervioso/a, agitado/a					
58. Sentir mis brazos y piernas muy pesados					
59. Pensar que me estoy por morir.					
60. Comer demasiado.					
61. Sentirme incómodo/a cuando me miran o hablan de mí.					
62. Tener ideas, pensamientos que no son los míos.					
63. Necesitar golpear o lastimar a alguien.					
64. Despertarme muy temprano por la mañana sin necesidad.					
65. Repetir muchas veces algo que hago: contar, lavarme, tocar cosas.					
66. Dormir con problemas, muy inquieto/a.					
67. Necesitar romper o destrozar cosas.					
68. Tener ideas, pensamientos que los demás no entienden.					
69. Estar muy pendiente de lo que los demás puedan pensar de mí.					
70. Sentirme incómodo/a en lugares donde hay mucha gente.					
71. Sentir que todo me cuesta mucho esfuerzo.					
72. Tener ataques de mucho miedo o de pánico.					
73. Sentirme mal si estoy comiendo o bebiendo en público.					
74. Meterme muy seguido en discusiones.					
75. Ponerme nervioso/a cuando estoy solo/a.					
76. Sentir que los demás no me valoran como merezco.					
77. Sentirme solo/a aún estando con gente.					
78. Estar inquieto/a; no poder estar sentado/a sin moverme.					
79. Sentirme un/a inútil.					
80. Sentir que algo malo me va a pasar.					
81. Gritar o tirar cosas.					
82. Miedo a desmayarme en medio de la gente.					
83. Sentir que se aprovechan de mí si los dejo.					
84. Pensar cosas sobre el sexo que me molestan.					
85. Sentir que debo ser castigado/a por mis pecados.					
86. Tener imágenes y pensamientos que me dan miedo.					
87. Sentir que algo anda mal en mi cuerpo.					
88. Sentirme alejado/a de las demás personas.					
89. Sentirme culpable.					
90. Pensar que en mi cabeza hay algo que no funciona bien.					

## Escala de agresividad manifiesta (OAS) (Overt Aggression Scale)

(De: Silver JM, Yudofsky SC. The Overt Aggression Scale: overview and guiding principles. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991; 3: S22-29)

<b>Agresión verbal</b>	N° veces
1. No presenta	
2. Habla en voz muy alta, grita con enfado	
3. Insultos personales sin gran importancia	
4. Juramentos continuos, usa un lenguaje malsonante cuando está enfadado, amenazas moderadas a otros o a sí mismo	
5. Realiza claras amenazas de violencia a otros o a sí mismo (te voy a matar) o precisa ayuda para controlarse a sí mismo	
<b>Agresión física contra uno mismo</b>	
1.No presenta	
2.Se rasga o pinza la piel, se golpea a sí mismo, se tira del pelo(en ausencia de daño o cuando éste es mínimo)	
3.Golpea objetos romos con la cabeza o los puños, se arroja al suelo o a objetos romos(se produce heridas pero sin un daño grave)	
4.Pequeños cortes o hematomas, quemaduras leves	
5.Automutilaciones,se hace cortes profundos, se muerde hasta sangrar, se produce lesiones internas, fracturas, pérdida de conciencia o pérdida de los dientes	
<b>Agresión física contra objetos</b>	
1. No presenta	
2. Da portazos, desparrama la ropa, lo desordena todo	
3. Arroja objetos contra el suelo, da patadas a los muebles sin llegar a romperlos, hace marca en las paredes.	
4. Rompe objetos, como las ventanas y cristales	
5. Prende fuego, arroja objetos peligrosamente	
<b>Agresión física contra otras personas</b>	
1. No presenta	
2. Realiza gestos amenazantes, zarandea a las personas, les agarra de la ropa	
3.Golpea, da patadas, empuja y tira del pelo a otras personas	
4.Ataca a otras personas causando daños físicos de leves a moderados	
5.Ataca a otras personas causando daños físicos graves	

## Cuestionario de agresión (AQ)

(Andreu JM, Peña ME, Granada JL. 2002. Adaptación psicométrica de la versión española del cuestionario de agresión. Psicothema, año/vol. 14, número 002. Pp.476-482. Universidad de Oviedo, España).

1.De vez en cuando no puedo controlar el impulso de golpear a otra persona	5	4	3	2	1
2.Cuando no estoy de acuerdo con mis amigos, discuto abiertamente con ellos	5	4	3	2	1
3.Me enfado rápidamente, pero se me pasa enseguida	5	4	3	2	1
4.A veces soy bastante envidioso	5	4	3	2	1
5.Si se me provoca lo suficiente, puedo golpear a otra persona	5	4	3	2	1
6.A menudo no estoy de acuerdo con la gente	5	4	3	2	1
7.Cuando estoy frustrado, muestro el enfado que tengo	5	4	3	2	1
8.En ocasiones siento que la vida me ha tratado injustamente	5	4	3	2	1
9.Si alguien me golpea yo respondo golpeándolo también	5	4	3	2	1
10.Cuando la gente me molesta, discuto con ellos	5	4	3	2	1
11.Algunas veces me siento tan enfadado como si estuviera a punto de estallar	5	4	3	2	1
12.Parece que siempre son otros los que consiguen las oportunidades	5	4	3	2	1
13.Me suelo implicar en las peleas algo más de lo normal	5	4	3	2	1
14.Cuando la gente no está de acuerdo conmigo, no puedo remediar discutir con ellos	5	4	3	2	1
15.Soy una persona apacible	5	4	3	2	1
16.Me pregunto por qué algunas veces me siento tan resentido por algunas cosas	5	4	3	2	1
17.Si tengo que recurrir a la violencia para proteger mis derechos, lo hago	5	4	3	2	1
18.Mis amigos dicen que discuto mucho	5	4	3	2	1
19.Algunos de mis amigos piensan que soy una persona impulsiva	5	4	3	2	1
20.Sé que mis amigos me critican a mis espaldas	5	4	3	2	1
21.Hay gente que me incita a tal punto que llegamos a pegarnos	5	4	3	2	1
22.Algunas veces pierdo los estribos sin razón	5	4	3	2	1
23.Desconfió de desconocidos demasiado amigables	5	4	3	2	1
24.No encuentro ninguna buena razón para pegar a una persona	5	4	3	2	1
25.Tengo dificultades para controlar mi genio	5	4	3	2	1
26.Algunas veces siento que la gente se está riendo de mi a mis espaldas	5	4	3	2	1
27.He amenazado a gente que conozco	5	4	3	2	1
28.Cuando la gente se muestra especialmente amigable, me pregunto qué querrán	5	4	3	2	1
29.He llegado a estar tan furioso que rompía cosas	5	4	3	2	1

## Escala de manía de Young (YMRS)

(De: R. C. Young, J. T. Biggs, V. E. Ziegler, D. A. Meyer. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatr 1978; 133: 429-435.)

### 1. Euforia

- 0.- Ausente
- 1.- Dudoso o leve
- 3 Hipertimia subjetiva clara, optimista, seguro; alegre; aún adecuado
- 4.- Euforia, risa inapropiada; canta

### 2. Aumento de la actividad motora, energía

- 0.- Ausente
- 1.- Aumentada subjetivamente
- 2.- Animado. Aumento de la gesticulación 8.
- 3.- Energía excesiva. Hiperactivo a veces; inquieto (aún se puede contener)
- 4.- Excitación motora. Hiperactividad continua (no se puede contener)

### 3.-Interés sexual

- 0.-Normal, no aumentado
- 1.- Aumento ligero o posible
- 2.- Incremento definido al preguntarle
- 3.-Interés sexual espontáneo; habla de temas sexuales
- 4.-Hipersexualidad expresada sin preguntarle

### 4. Sueño

- 0.- Refiere sueño conservado
- 1.- Sueño reducido en menos de 1 hora
- 2.- Sueño reducido en más de 1 hora
- 3.- Refiere disminución en la necesidad de sueño
- 4.- Niega necesidad de dormir

### 5. Irritabilidad

- 0.- Ausente
- 2.- Subjetivamente aumentada
- 4.- Imitable episódicamente durante la entrevista; episodios recientes de estar molesto o enfadado en la planta
- 6.- Irritable frecuentemente durante la entrevista.
- 8.- Cortante, brusco todo el tiempo Hostil, falta de cooperación. Entrevista imposible

### 6. Discurso (ritmo y cantidad)

- 0.- No aumento
- 2.- Se siente hablador
- 4.- Aumento del ritmo y la cantidad a veces, verborreico a veces
- 6.- Verborrea. Aumento importante del ritmo y la cantidad; difícil de interrumpir
- 8.- Verborrea ininterrumpible, discurso continuo

### 7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento

- 0.- Ausente
- 1.- Circunstancial. Ligeramente distraible; pensamientos rápidos
- 2.- Distraible. Pierde el hilo conductor; cambia de tema con frecuencia. Pensamientos rápidos
- 3.- Fuga de ideas; tangencialidad; dificultad para seguirle; rhyiming, ecolalia
- 4.- Incoherencia; comunicación imposible

### 8.Contenido del pensamiento

- 0.- Normal
- 2.- Planes cuestionables, nuevos intereses
- 4.- Proyecto(s) especial(es); hiperreligioso
- 6.- Ideas de grandeza o paranoides. Ideas de referencia
- 8. Delirios. Alucinaciones

### 9. Conducta alterada-agresiva

- 0.- Ausente, coopera
- 2.- Sarcástico, ruidoso a veces, alerta, vigilante
- 4.- Demandante: amenazas en planta
- 6.- Amenaza al entrevistador, grita, entrevista difícil
- 8.- Agresivo, destructivo, entrevista imposible

### 10. Vestido

- 0.- Vestido y aseo apropiado
- 1.- Minimamente descuidado
- 2.- Poco cuidado personal; moderadamente desaliñado en el vestir; exceso de ropa
- 3.- Descuido en el vestir. Semivestido; maquillaje estridente
- 4.- Totalmente desaliñado; decorado, maquillaje extraño

### 11.-Insight.Conciencia de si mismo

- 0.- Presente. Admite la enfermedad. Está de acuerdo con la necesidad de tratamiento
- 1.- Duda de la enfermedad aunque la admite poco posible
- 2.- Admite un posible cambio en la conducta, y niega la enfermedad
- 3.- Admite cambio en la conducta, y niega la enfermedad
- 4.- Niega todo cambio de conducta

## Escala de impulsividad de Barratt (BIS-11)

(De: Oquendo MA, Baca-García E, Graver R, Morales M, Montalban V, Mann JJ. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS). Eur J Psychiatry 2001; 15: 147-155)

	Nunca	Ocasionalmente	A menudo	Siempre
1. Planifico mis tareas con cuidado	1	2	3	4
2. Hago las cosas sin pensarlas	1	2	3	4
3. Casi nunca me tomo las cosas a pecho	1	2	3	4
4. Mis pensamientos pueden tener gran velocidad	1	2	3	4
5. Planifico mis viajes con antelación	1	2	3	4
6. Soy una persona con autocontrol	1	2	3	4
7. Me concentro con facilidad	1	2	3	4
8. Ahorro con regularidad	1	2	3	4
9. Se me hace difícil estar quieto/a por largos periodos de tiempo	1	2	3	4
10. Pienso las cosas cuidadosamente	1	2	3	4
11. Planifico para tener un trabajo fijo	1	2	3	4
12. Digo las cosas sin pensarlas	1	2	3	4
13. Me gusta pensar sobre problemas complicados	1	2	3	4
14. Cambio de trabajo frecuentemente	1	2	3	4
15. Actúo impulsivamente	1	2	3	4
16. Me aburro con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente	1	2	3	4
17. Visito al médico y al dentista con regularidad	1	2	3	4
18. Hago las cosas en el momento en que seme ocurren	1	2	3	4
19. Soy una persona que piensa sin distraerse	1	2	3	4
20. Cambio de vivienda a menudo	1	2	3	4
21. Compró cosas impulsivamente	1	2	3	4
22. Terminó lo que empiezo	1	2	3	4
23. Camino y me muevo con rapidez	1	2	3	4
24. Resuelvo los problemas experimentando	1	2	3	4
25. Gasto en efectivo o a crédito más de lo que gano	1	2	3	4
26. Hablo rápido	1	2	3	4
27. Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando	1	2	3	4
28. Me interesa más el presente que el futuro	1	2	3	4
29. Me siento inquieto/a en clases o charlas	1	2	3	4
30. Planifico el futuro	1	2	3	4

## Escala de perfil de estados de ánimo (POMS)

(De: Balaguer, I., Fuentes, I., Meliá, J. L., García-Merita, M. L., & Pérez Recio, G. (1993). El perfil de los estados de ánimo (POMS): baremo para estudiantes valencianos y su aplicación en el contexto deportivo. *Revista de Psicología del Deporte*, 4, 39-52).

A continuación se encontrará una lista de palabras que describen sentimientos que la gente tiene. Por favor lea cada uno cuidadosamente y después marque el espacio de los que se encuentran a la derecha que mejor describa... ¿Cómo se ha sentido durante la semana pasada incluyendo hoy? Las opciones de respuesta a cada palabra son: 1 = *para nada*, 2 = *un poco*, 3 = *moderadamente*, 4 = *mucho*, 5 = *extremadamente*.

	1	2	3	4	5					
						28. Solitario		○ ○ ○ ○ ○	56. Desafortunado	○ ○ ○ ○ ○
1. Amigable	○ ○ ○ ○ ○					29. Miserable		○ ○ ○ ○ ○	57. Despierto	○ ○ ○ ○ ○
2. Tenso	○ ○ ○ ○ ○					30. Atontado		○ ○ ○ ○ ○	58. Desorientado	○ ○ ○ ○ ○
3. Enojado	○ ○ ○ ○ ○					31. Contento		○ ○ ○ ○ ○	59. Accesible	○ ○ ○ ○ ○
4. Extenuado	○ ○ ○ ○ ○					32. Exhausto		○ ○ ○ ○ ○	60. Desconsolado	○ ○ ○ ○ ○
5. Infeliz	○ ○ ○ ○ ○					33. Ansioso		○ ○ ○ ○ ○	61. Fuerte	○ ○ ○ ○ ○
6. Despejado	○ ○ ○ ○ ○					34. En buena onda		○ ○ ○ ○ ○	62. Enfadado	○ ○ ○ ○ ○
7. Vivaz	○ ○ ○ ○ ○					35. Agitado		○ ○ ○ ○ ○	63. Melancólico	○ ○ ○ ○ ○
8. Confundido	○ ○ ○ ○ ○					36. Desesperado		○ ○ ○ ○ ○	64. Con mucha energía	○ ○ ○ ○ ○
9. Arrepentido	○ ○ ○ ○ ○					37. Lento		○ ○ ○ ○ ○	65. Frustrado	○ ○ ○ ○ ○
10. Desatento	○ ○ ○ ○ ○					38. Rebelde		○ ○ ○ ○ ○	66. Tranquilo	○ ○ ○ ○ ○
11. Mohíno	○ ○ ○ ○ ○					39. Desamparado		○ ○ ○ ○ ○	67. Desprestigiado	○ ○ ○ ○ ○
12. Triste	○ ○ ○ ○ ○					40. Agotado		○ ○ ○ ○ ○	68. Cordial	○ ○ ○ ○ ○
13. Activo	○ ○ ○ ○ ○					41. Aturdido		○ ○ ○ ○ ○	69. Ido	○ ○ ○ ○ ○
14. Angustiado	○ ○ ○ ○ ○					42. Alerta		○ ○ ○ ○ ○	70. Constructivo	○ ○ ○ ○ ○
15. Malhumorado	○ ○ ○ ○ ○					43. Traicionado		○ ○ ○ ○ ○	71. Molesto	○ ○ ○ ○ ○
16. Decaído	○ ○ ○ ○ ○					44. Furioso		○ ○ ○ ○ ○	72. Desanimado	○ ○ ○ ○ ○
17. Desesperanzado	○ ○ ○ ○ ○					45. Eficiente		○ ○ ○ ○ ○	73. Dolido	○ ○ ○ ○ ○
18. Relajado	○ ○ ○ ○ ○					46. Devaluado		○ ○ ○ ○ ○	74. Abandonado	○ ○ ○ ○ ○
19. Rencoroso	○ ○ ○ ○ ○					47. Olvidadizo		○ ○ ○ ○ ○	75. Desdichado	○ ○ ○ ○ ○
20. A disgusto	○ ○ ○ ○ ○					48. Descuidado		○ ○ ○ ○ ○	76. Atarantado	○ ○ ○ ○ ○
21. Inquieto	○ ○ ○ ○ ○					49. Aterrado		○ ○ ○ ○ ○	77. Rendido	○ ○ ○ ○ ○
22. Distraído	○ ○ ○ ○ ○					50. Culpable		○ ○ ○ ○ ○	78. Engañado	○ ○ ○ ○ ○
23. Fatigado	○ ○ ○ ○ ○					51. Vigoroso		○ ○ ○ ○ ○	79. Inútil	○ ○ ○ ○ ○
24. Útil	○ ○ ○ ○ ○					52. Dudoso		○ ○ ○ ○ ○	80. Indeciso	○ ○ ○ ○ ○
25. Desanimado	○ ○ ○ ○ ○					53. Cansado		○ ○ ○ ○ ○	81. Desmemoriado	○ ○ ○ ○ ○
26. Resentido	○ ○ ○ ○ ○					54. Sociable		○ ○ ○ ○ ○	82. Irreflexivo	○ ○ ○ ○ ○
27. Nervioso	○ ○ ○ ○ ○					55. Preocupado		○ ○ ○ ○ ○	83. Irritado	○ ○ ○ ○ ○

**Clave de calificación**  
Sumar el puntaje directo para obtener el total para cada subescala

Subescala	Número de ítems	Ítems
Animo depresivo	28	5 9 12 16 17 20 25 28 29 36 39 43 46 49 50 52 56 60 63 65 67 72 73 74 75 76 78 79
Malestar	19	1 6 7 13 18 24 31 34 42 45 51 54 57 59 61 64 66 68 70
Fatiga o cansancio	8	4 23 32 37 40 53 77 79
Enojo	12	3 11 15 19 26 35 38 44 62 71 73 83
Falta de concentración	13	8 10 22 30 37 41 47 48 58 69 80 81 82
Tensión o ansiedad	6	2 14 21 27 33 55

Al total de la escala de malestar es necesario corregirlo con la expresión:

$$\text{Puntaje corregido} = 114 - \text{Puntaje directo}$$

## Cuestionario de salud (SF-36)

(De: Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Med Clin (Barc) 1995; 104: 771-776)

Áreas	Nº de Ítems	Significado de los resultados	
		Baja puntuación	Alta puntuación
Función Física	10	Mucha limitación para realizar todas las actividades físicas incluyendo bañarse o vestirse debido a la salud	Realiza todo tipo de actividades físicas, incluyendo las más vigorosas, sin gran limitación
Rol Físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de su salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la salud física
Dolor	2	Dolor muy severo y altamente limitante	Ausencia de dolor o limitaciones debidas al mismo
Salud General	5	El sujeto evalúa su salud como mala y cree que probablemente empeorará	Evalúa su salud personal como buena / excelente
Vitalidad	4	Cansancio y agotamiento todo el tiempo	Lleno de entusiasmo y energía todo el tiempo
Función Social	2	Interferencia frecuente y extrema con las actividades normales debido a problemas físicos y emocionales	Realiza actividades sociales normales sin interferencia debidas a problemas físicos o emocionales
Rol Emocional	3	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales
Salud Mental	5	Sensación de nerviosismo y depresión todo el tiempo	Sensación de paz, felicidad y calma todo el tiempo
Transición de Salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año	Cree que su salud es mucho mejor ahora que hace un año