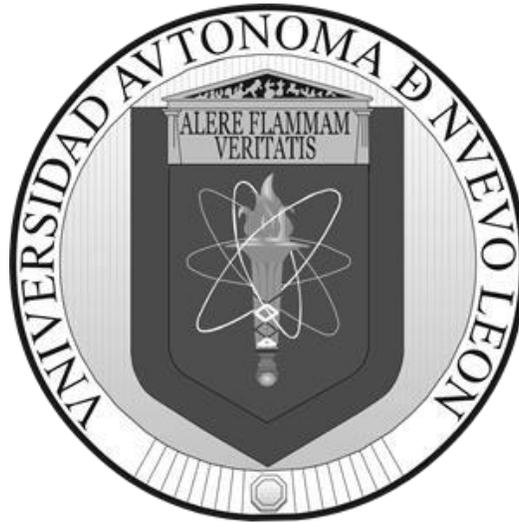


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO**  
**GONZÁLEZ**



**EFICACIA Y SEGURIDAD COMPARATIVAS DE ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO  
PARA CONDUCTA AGRESIVA E IMPULSIVA EN PACIENTES CON TRASTORNO  
LIMÍTROFE DE LA PERSONALIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-  
ANÁLISIS**

Por

**ERNESTO JOSÉ CASTAÑEDA BERMÚDEZ**

Como requisito parcial para obtener el grado de ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA

Septiembre de 2022

CONDUCTA AGRESIVA E IMPULSIVA EN PACIENTES CON TRASTORNO LÍMITROFE DE LA PERSONALIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.

Aprobación de la tesis (firmas de los miembros del jurado):



---

Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe

Director de la Tesis



---

Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza

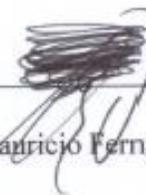
Coordinador de Enseñanza



---

Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe

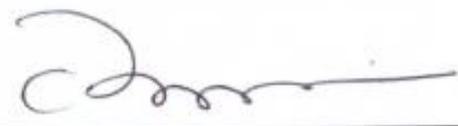
Coordinador de Investigación



---

Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano

Jefe del Departamento de Psiquiatría



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

## AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos que han estado presentes y que colaboraron de alguna manera para llegar a este punto. En especial a mis padres con quienes estoy eternamente agradecido y sin ellos nada de esto sería posible, a mis hermanas y a mi novia y también a mis profesores quienes han sido una piedra angular en mi formación profesional y humana. Mi gratitud está también con todo el equipo que colaboró en el presente estudio.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
TÍTULO Y APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
RESUMEN.....	5
CAPÍTULOS:	
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. JUSTIFICACIÓN.....	10
III. PROBLEMA DE ESTUDIO.....	11
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
V. RESULTADOS.....	15
VI. DISCUSIÓN.....	16
VII. INFORMACIÓN ADICIONAL.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	23
APÉNDICES.....	28
TABLAS.....	29
FIGURAS.....	31
GLOSARIO.....	33

## RESUMEN

La extensa dimensión sintomática del trastorno límite de la personalidad (TLP) abarca, entre otras áreas, el escaso control de los impulsos, el comportamiento agresivo, el patrón generalizado de inestabilidad en las relaciones interpersonales y el miedo al abandono; este patrón comienza en la edad adulta temprana y continúa en la vida posterior. La psicoterapia es el tratamiento de primera línea para el TLP y recientemente se ha demostrado que la farmacoterapia es un tratamiento eficaz dirigido a síntomas específicos de este trastorno. La selección del tratamiento farmacológico se realiza sin bases claras sobre qué fármaco sería la mejor opción. Se han descrito aplicaciones farmacoterapéuticas para síntomas específicos en el TLP para los antipsicóticos atípicos y los estabilizadores del estado de ánimo mostrando eficacia en el tratamiento de la desregulación afectiva, la conducta agresiva y la impulsividad. El principal interés de analizar los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de estos síntomas es debido a los conocidos eventos adversos asociados a los antipsicóticos en el tratamiento a corto y largo plazo que pueden reducir la adherencia de los pacientes o representar un daño potencial. *Objetivo:* En este estudio analizamos los perfiles de eficacia y seguridad de los estabilizadores del ánimo en el tratamiento de la conducta agresiva e impulsiva en pacientes con TLP para determinar cuál es el fármaco más eficaz. *Métodos:* Se realizó una búsqueda exhaustiva para encontrar artículos elegibles en PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Web of Science y Scopus desde 1972 hasta abril de 2020 utilizando palabras clave para buscar ensayos clínicos que evaluaran la eficacia y seguridad de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de la agresividad y la impulsividad en pacientes con TLP; se incluyeron ensayos clínicos que trataran las conductas agresivas e impulsivas de pacientes diagnosticados de TLP (según los criterios DSM-III, DSM-IV y DSM-5) con estabilizadores del estado de ánimo (Litio, Lamotrigina, Topiramato, Valproato y Carbamazepina). La selección de los artículos incluidos se realizó con el software Distiller Systematic Review (Evidence Partners). *Resultados:* Se encontraron un total de 3010 artículos, de los cuales 298 fueron revisados a texto completo y finalmente se incluyeron 13 ensayos clínicos. Se incluyeron diez artículos para el análisis ya que los tres restantes no informaban de las variables que se pretendían evaluar para medir los síntomas de impulsividad y agresividad. En ellos, los autores utilizaron diferentes escalas para obtener los valores de impulsividad y agresividad presentes en los pacientes tras los tratamientos utilizados (Lamotrigina, Topiramato, Carbamazepina, Valproato y Litio) para conseguir una reducción de sus síntomas. Posteriormente, se segmentaron los datos para realizar un meta-análisis por subgrupos en función del tipo de escala utilizada por los autores. El meta-análisis estadístico se realizó en el Software R for Statistical Computation versión 4.1, donde se obtuvo la diferencia de medias estándar entre los estudios realizados y se observó una significación estadística de 0,014 al comparar las intervenciones frente al

placebo. Asimismo, se observó una significación estadística de 0,048 en el meta-análisis entre los estudios primarios. Los resultados de los datos meta-analizados para el Topiramato reportaron una reducción estadísticamente significativa de los síntomas de hostilidad en pacientes con TLP (ítem de hostilidad del SCL-90) con un tamaño del efecto de -1,21 (IC 95%); y un aumento del Control de la Ira (medido por el STAXI) con un tamaño del efecto de 2,05 (IC 95%). Para la Lamotrigina, los informes mostraron un aumento del control de la ira (medido por el STAXI) con un tamaño del efecto de 3,1534 (IC 95%).

*Conclusión:* La evidencia actual para los estabilizadores del estado de ánimo (Litio, Lamotrigina, Topiramato, Valproato y Carbamazepina) demuestran la eficacia en la reducción de las conductas agresivas e impulsivas en pacientes con TLP con ensayos clínicos que muestran un buen perfil de tolerabilidad y seguridad. Los agentes con mayores tamaños de efecto fueron el Topiramato y la Lamotrigina; no obstante, la gran mayoría de los estudios se realizaron con un número reducido de pacientes, y faltan ECA a largo plazo y a gran escala que aborden la farmacoterapia en síntomas específicos del TLP.

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

El DSM-5 define el Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) como un patrón generalizado de inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la imagen de sí mismo y de los afectos, y una marcada impulsividad, que se inicia en los primeros años de la edad adulta y que se presenta en diversos contextos, como indican cinco (o más) de los siguientes aspectos 1) Esfuerzos frenéticos para evitar el abandono real o imaginario, 2) Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de la idealización y la devaluación, 3) Alteración de la identidad: imagen de sí mismo o sentido de sí mismo marcada y persistentemente inestable, 4) Impulsividad en al menos dos áreas que son potencialmente auto-dañinas (por ejemplo. gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones), 5) Comportamiento, gestos o amenazas suicidas recurrentes o comportamiento automutilante, 6) Inestabilidad afectiva debido a una marcada reactividad del estado de ánimo (p. ej., disforia episódica intensa, irritabilidad o ansiedad que suele durar unas horas y rara vez más de unos días), 7) Sensación crónica de vacío, 8) Ira intensa e inapropiada o dificultad para controlar la ira (por ejemplo, muestras frecuentes de mal genio, ira constante, peleas físicas recurrentes), 9) Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves (22). Se asocia con un mayor riesgo de padecer trastornos comórbidos del estado de ánimo y de ansiedad (4), trastornos por abuso de sustancias (20) y conductas suicidas o parasuicidas (7). El trastorno de personalidad emocionalmente inestable (TPEI) de la CIE-10 representa la comparación más cercana para los síntomas categorizados como TLP para el DSM. Las dimensiones sintomáticas del TLP incluyen, un pobre control de los impulsos y un comportamiento agresivo (ya sea dirigido hacia uno mismo o hacia otros), y el tratamiento de primera línea para estos pacientes es la psicoterapia (2,5,13,14,21). Mientras los pacientes se someten a psicoterapia, también se les puede ofrecer un tratamiento farmacológico dirigido a síntomas específicos, que se puede suspender una vez que el paciente haya aprendido a controlarse a sí mismo (5,13,14).

Teniendo en cuenta que la medicación es principalmente un complemento del manejo psicoterapéutico seleccionado, los objetivos terapéuticos de la medicación son cuatro grupos de síntomas: 1) Ira/impulsividad, 2) Descontrol afectivo, 3) Descontrol cognitivo-perceptivo y 4) Ansiedad. Los estudios sugieren una eficacia de leve a moderada de la medicación para la ira y la impulsividad (23). Se conocen evidencias de la mejora de ciertos síntomas utilizando varios tipos de medicación, los más estudiados son los antidepresivos, los antipsicóticos atípicos y los estabilizadores del estado de ánimo (3,5,7,9,11,12,19).

Los antidepresivos se reservan sólo para los episodios de trastorno depresivo mayor (TDM) comórbidos con TPEI (17). Los antipsicóticos atípicos muestran una buena eficacia en síntomas como: alteraciones cognitivo-perceptivas (3,5,9,16,17,19), desregulación afectiva (9,15,16), comportamiento agresivo (9,11,12,16), e impulsividad (9,12,16) pero el perfil de seguridad de estos fármacos puede no ser adecuado para todos los pacientes, teniendo en cuenta sus efectos endocrinos y metabólicos como el aumento de peso, y el riesgo de desarrollar diabetes o dislipidemia (3,5,9,23,24). En el caso de los estabilizadores del estado de ánimo o los anticonvulsivos, se ha informado de su eficacia para tratar síntomas como: la desregulación afectiva (7,9,11,12,15,16,19), la conducta agresiva (9,11,12,16,17) y la impulsividad (9,12,16,17,19). Se ha reportado una mayor eficacia de los estabilizadores del estado de ánimo para tratar la conducta agresiva e impulsiva que para la estabilización del estado de ánimo (14).

Los modelos farmacoterapéuticos en el TLP se basan en la conceptualización de que los trastornos de la personalidad surgen de vulnerabilidades genéticas que se manifiestan a través de interacciones con la exposición a factores psicológicos y sociales durante el curso de la vida de la persona. La expresión genética condiciona el funcionamiento de sistemas neurotransmisores específicos que están estrechamente ligados a los rasgos de personalidad, por lo que algunos de ellos podrían ser modificables en respuesta a la farmacoterapia (23). La comprensión de la etiología del TLP como la interacción entre la biología y el entorno nos lleva a considerar los factores tempranos del desarrollo, genéticos y neurobiológicos implicados en el desarrollo del TLP. Algunas de las primeras conceptualizaciones psicoanalíticas del TLP propusieron las dificultades con la separación de los cuidadores como un fallo central del desarrollo en el TLP, implican teóricamente la separación traumática y el apego inseguro como factores patógenos que contribuyen a los miedos al abandono (24). Otros autores señalan la conocida asociación entre el trauma temprano (especialmente el trauma sexual) y el TLP (25) e incluso sugieren que esta patología podría ser conceptualizada como una forma crónica o compleja de trastorno de estrés postraumático.

En lo que respecta a la investigación de la genética molecular del TLP, los polimorfismos en los genes relacionados con los sistemas de la serotonina y la dopamina (como el gen transportador de serotonina 5-HTTLPR) se han asociado a esta patología (26). La investigación de neuroimagen en el TLP se había centrado en la base neural de la desregulación emocional, proponiendo una hiperreactividad de la amígdala y del sistema límbico (27,28), y más recientemente una disfunción prefrontal y frontolímbica (29,30). Ruocco et. al. meta-analizaron la literatura de neuroimagen del TLP encontrando 1) la activación de una red difusa de estructuras en el procesamiento de las emociones negativas que se extiende desde la amígdala, el córtex cingulado anterior, el córtex prefrontal medial y dorsolateral, la circunvolución temporal superior, el cíngulo posterior y el cerebelo; 2) la disminución de la activación de las regiones que se extienden desde

la amígdala hasta el cíngulo anterior y el córtex prefrontal dorsolateral; y 3) el aumento de la activación de la ínsula mayor y el cíngulo posterior (31).

La impulsividad y la agresividad son importantes problemas de salud pública que han recibido una atención empírica limitada. Estos síntomas ya habían sido definidos por los psiquiatras. La impulsividad como la incapacidad de resistir un impulso, una pulsión o una tentación que es perjudicial para uno mismo o para los demás, y la agresión como cualquier forma de comportamiento dirigido a dañar o herir a uno mismo o a otra persona (42).

## CAPÍTULO II

### JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es una condición psiquiátrica grave, la selección del tratamiento farmacológico muchas veces se hace sin bases claras sobre qué fármaco sería la mejor opción para este trastorno de personalidad específico (17). La prescripción de medicamentos a pacientes con TLP es común en la práctica clínica, la mayoría de estos pacientes no sólo reciben tratamiento farmacológico diario, sino incluso más tratamiento que los pacientes con otros trastornos psiquiátricos mayores (33). A pesar de ello, no existe una indicación específica dentro de la dimensión sintomática para ningún fármaco o clase de compuestos que haya recibido autorización para el tratamiento del TLP. La relevancia del tratamiento farmacológico de la impulsividad y la agresividad en pacientes con TLP radica en el impacto social, y la calidad de vida en esta población que se caracteriza por inestabilidad del estado de ánimo, las relaciones interpersonales, la imagen de sí mismo y el comportamiento.

El uso de estabilizadores del estado de ánimo, ISRS y antipsicóticos ha demostrado la mejora de síntomas específicos en el tratamiento en estos pacientes. Consideramos el comparar la efectividad entre los estabilizadores del ánimo porque suelen ser más tolerables que los antipsicóticos de segunda generación en cuanto a efectos adversos metabólicos. Otro motivo por el cual consideramos esta familia de fármacos es porque se han observado características en común entre TLP y Trastorno Bipolar, tales como: la inestabilidad del estado de ánimo y el comportamiento agresivo o impulsivo en ambas patologías, sugiriendo incluso autores expertos que podrían ser parte del mismo espectro (36,37,38,39,40). Los endofenotipos de la agresión impulsiva y la inestabilidad afectiva se han sugerido como áreas para una mayor y, esperamos, fructífera exploración de las bases biológicas y/o sustratos que están involucrados en el TLP (16,41).

Dado que el patrón predominante de inestabilidad, desregulación afectiva y escaso control de los impulsos suele derivar en una menor calidad de vida para estos pacientes, hemos considerado conveniente estudiar cuál de estos agentes farmacológicos tiene mayor efecto en la reducción de la conducta agresiva e impulsiva con menor grado de eventos adversos. Hasta donde sabemos, no se había publicado una revisión sistemática ni un metaanálisis que comparara los perfiles de seguridad y eficacia en la administración de estabilizadores del estado de ánimo para los síntomas de conducta agresiva e impulsiva en pacientes con TLP, por lo que pretendemos ampliar esta cuestión en el presente análisis.

## CAPÍTULO III

### PROBLEMA DE ESTUDIO

#### 1. OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la eficacia y el perfil de seguridad de los estabilizadores del estado de ánimo comparados entre sí o con placebo en el tratamiento de los síntomas de conducta agresiva e impulsiva en pacientes con TLP o TPEI.

#### 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la eficacia del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo en la prevención de los resultados indirectos de la conducta impulsiva o agresiva en términos de conducta suicida u hospitalización requerida por la conducta agresiva dirigida a sí mismo o a otros en pacientes con trastorno límite de la personalidad o trastorno de la personalidad emocionalmente inestable.

P: Pacientes adultos con Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) o Trastorno de la Personalidad Emocionalmente Inestable (TPEI) como diagnóstico principal y previamente evaluados por un psiquiatra y confirmados por los criterios clínicos para el TLP en el o Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, 4ª edición revisada, o 5ª edición (DSM-IV, -TR, -5), o para el TPEI en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (CIE-10), independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, y del inicio del tratamiento. No se excluirá a los pacientes con un co-diagnóstico.

I: Ensayos clínicos aleatorios, y ensayos clínicos controlados que hayan estudiado la farmacoterapia con estabilizadores del estado de ánimo (Valproato, Topiramato, Carbamazepina, Litio y Lamotrigina) como tratamiento de la conducta agresiva e impulsiva en el trastorno límite de la personalidad y cuya eficacia (comparada entre sí o con placebo) y seguridad se haya medido mediante el uso de escalas de valoración clínica que confirmen la eficacia de la farmacoterapia.

C: Ensayos clínicos aleatorios, y ensayos clínicos controlados que estudiaron la farmacoterapia con estabilizadores del estado de ánimo (Valproato, Topiramato, Carbamazepina, Litio y Lamotrigina) como

tratamiento de la conducta agresiva e impulsiva en el trastorno límite de la personalidad y cuya eficacia (comparada entre sí o con placebo) y seguridad se ha medido mediante el uso de escalas de calificación clínica que confirma la eficacia de la farmacoterapia.

O: El resultado primario de este estudio es evaluar los perfiles comparativos de eficacia y seguridad de los estabilizadores del estado de ánimo para el comportamiento agresivo e impulsivo en el trastorno límite de la personalidad o el trastorno de la personalidad emocionalmente inestable.

## CAPÍTULO IV

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se registró el protocolo de esta revisión sistemática en Comité de Ética en Investigación con la clave RVS20-013 y en la plataforma PROSPERO con la clave de registro CRD42020166370. La búsqueda bibliográfica diseñada por un especialista en información se realizó en Medline, Embase, Pubmed, Ovid, y el PsycINFO desde 1972 hasta abril de 2020 sin restricción de idioma (Apéndice). Para la selección del estudio, dos revisores trabajaron de forma independiente y por duplicado revisando todos los resúmenes y seleccionando los manuscritos de texto completo para su elegibilidad. Antes de la selección formal de los resúmenes, se realizó una prueba piloto, entre revisores, para aclarar cualquier malentendido y asegurar una adecuada comprensión, obteniendo un número kappa de 0.83. Cuatro revisores trabajaron de forma independiente y por duplicado para cribar todos los títulos y resúmenes de los artículos seleccionados para evaluar su elegibilidad. En esta fase fuimos muy sensibles y, por tanto, siempre que los revisores no estaban de acuerdo, el artículo se incluía en la fase de texto completo. Los desacuerdos en el cribado del texto completo se resolvieron por consenso. Los revisores también documentaron los motivos de no elegibilidad. También se calculó la concordancia entre evaluadores ajustada al azar para el cribado del título/resumen y el texto completo mediante el estadístico Kappa, obteniéndose un número kappa de 0.81. El total de artículos excluidos fue de 2.997 y los motivos de su exclusión se incluyen en la Figura 1. En la extracción de datos, para cada estudio elegible, dos revisores extrajeron de forma independiente lo siguiente: características del estudio (año de publicación, diseño del estudio, financiación, duración), población (ting, tamaño de la muestra, datos demográficos de los pacientes, enfermedades coexistentes), descripción de las intervenciones (nombre del fármaco, dosis) y resultados (disminución de los síntomas comunicada y cualquier causa de baja). Los revisores resolvieron los desacuerdos mediante la discusión o, si era necesario, la consulta con un tercer revisor. Para la evaluación del riesgo de sesgo, dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo, con la adjudicación de un tercer revisor (SCP) mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos aleatorios, que incluye la generación de la secuencia aleatoria, la ocultación de la asignación, el cegamiento, la falta de datos de los resultados y el informe selectivo de los resultados. Cada ámbito se juzgó como riesgo de sesgo bajo, poco claro o alto. Los revisores consideraron el ocultamiento de la asignación como de bajo riesgo si no se informaba de métodos para el ocultamiento de la asignación y los participantes e investigadores estaban ciegos a la asignación del tratamiento. En cuanto a la síntesis y el análisis de los datos; para cada

comparación directa de dos tratamientos, se realizó un metaanálisis frecuencial por pares mediante una estimación de máxima verosimilitud restringida y se informaron, con los correspondientes intervalos de confianza del 95%, la Odds Ratio (OR) para los resultados dicotómicos, las diferencias de medias para los resultados continuos y la diferencia de medias estandarizada para la calidad de vida relacionada con la salud. La evaluación de la certeza de la evidencia se examinó con el enfoque GRADE que proporciona los métodos para evaluar la certeza de la evidencia para las comparaciones directas y en red, utilizando un enfoque no contextualizado. En el análisis estadístico, cuando fue posible se utilizaron los datos de los análisis por intención de tratar; de lo contrario, se utilizaron los datos de los puntos finales de los participantes que completaron el ensayo. Se evaluaron los modificadores potenciales del efecto que incluían los criterios de inclusión, las variables demográficas, el diagnóstico y los años desde el diagnóstico, el año de publicación, el patrocinio y la respuesta al placebo. Cuando se verificó la transitividad, los resultados se agruparon siguiendo modelos de efectos aleatorios para abordar mejor la heterogeneidad de las características de la población entre los estudios. Se calcularon los cocientes de riesgos o las diferencias de medias estandarizadas, las desviaciones estándar y los intervalos de confianza del 95% para evaluar las medidas del efecto. Cuando no se proporcionaron las desviaciones estándar, se calcularon a partir de los datos proporcionados en el estudio según las fórmulas del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. En los análisis principales, se compararon los estabilizadores del estado de ánimo proporcionados en los estudios y el placebo. Se utilizó la inspección visual de los gráficos de bosque, la prueba de  $\chi^2$  y el estadístico  $I^2$  para investigar la posibilidad de heterogeneidad estadística. Este estadístico proporciona una estimación del porcentaje de variabilidad debido a la heterogeneidad y no a un error de muestreo. Para evaluar las pruebas de heterogeneidad se utilizó un valor P mayor o igual a 0,05 de una prueba estándar de heterogeneidad. Los datos se analizaron con R 4.1 y la programación R studio. En los análisis de sensibilidad; para explicar las inconsistencias entre los estudios, se planificaron cinco análisis de sensibilidad: restringir a los estudios en personas con una comorbilidad psiquiátrica o la ausencia de la misma, estudios en los que había un diagnóstico preestablecido con escalas de medición seleccionadas (DSM III, DSM IV, DSM IV-TR, DSM 5, CIE-10), estudios con tres duraciones diferentes de tratamiento (agudo, de mantenimiento y a largo plazo), estudios con presencia o ausencia de farmacoterapia adicional y, finalmente, restringir a los estudios en los que había un tratamiento farmacológico adicional.

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

#### Selección de artículos

Se realizó una estrategia de búsqueda, en la cual se identificaron un total de 3010 artículos. Después de la eliminación y filtrado de artículos duplicados, se continuó con la revisión de títulos y resúmenes para evaluar su relevancia en este proyecto. Durante esta fase, se excluyeron 2712 artículos, dejando un total de 298 que pasaron a ser examinados para la revisión de texto completo y así determinar su importancia en la revisión sistemática y metaanálisis. Finalmente, se incluyeron 13 ensayos clínicos que cumplían con los criterios finales de inclusión. (Figura 1). De esos 13 ensayos, 3 trataban sobre el uso de Lamotrigina, 3 determinaban la importancia de Topiramato, 3 hablaban sobre la utilización de Valproato, otros 3 discurren sobre el uso de Carbamazepina y 1 sobre Litio. Todos ellos encargados de informar respecto a la reducción del comportamiento agresivo o impulsivo con un perfil de seguridad adecuado (Crawford 2018, Nickel 2008, Leiberich 2008, Loew 2006, Hollander 2005, Tritt 2005, Nickel 2005, Frankenburg 2002, Hollander 2001, De la Fuente 1994, Links 1990, Cowdry 1988 & Gardner 1986).

#### Características de los estudios, participantes e intervenciones

La Tabla 1 ofrece una visión general de las características de cada estudio incluido en esta revisión. Tres ensayos [Crawford 2018 (LTG), Nickel 2008 (TPM), Leiberich 2008 (LTG)] contaron con una duración de largo plazo, mientras que cuatro ensayos [Loew 2006 (TPM), Hollander 2005 (VPA), Frankenburg 2002 (VPA), Hollander 2001 (VPA)] tuvieron una duración de mediano plazo y cinco ensayos [Tritt 2005 (LTG), Nickel 2005 (TPM), De la Fuente 1994 (CBZ), Links 1990 (LIT), Cowdry 1988 (CBZ), Gardner 1986 (CBZ)] fueron de corto plazo. En todos los ensayos, el número total de participantes asignados a tratamiento con anticonvulsivos fue de 214 y de pacientes asignados a placebo fueron 195. Los diagnósticos comórbidos fueron en su mayoría trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastorno por abuso de sustancias, trastorno bipolar, trastornos somatomorfos y trastornos alimenticios. Las escalas que sirvieron de instrumento para la valoración del paciente fueron la escala STAXI, MOAS, ZAN-BPD, SCL-90, SADS, CGI. Hubo una heterogeneidad considerable entre los estudios debido a que entre las escalas se valoraron ítems individuales y combinados de diferentes maneras; (ira, hostilidad, agresión, impulsividad); además de eso, el tamaño de muestra que recibieron la intervención es variable entre artículos (con tamaños de muestra oscilando entre 6 y 49 individuos). El promedio de edad varió de (24.9 a 38.6 años según los

estudios analizados). Algunos estudios incluyeron participantes masculinos y femeninos, mientras que otros solamente incluían hombres o mujeres con el diagnóstico de TLP con una proporción global de mujeres del 73.55% en el grupo de intervención. Teniendo en cuenta los 13 ensayos clínicos, un total de 687 pacientes se inscribieron en los estudios primarios analizados, de los cuales 356 fueron asignados al azar a uno de los estabilizadores del estado de ánimo (60.11% completaron el ensayo) y 331 fueron asignados al azar al placebo (58.9% completaron el ensayo).

#### Criterios de exclusión entre los estudios

En la mayoría de los estudios los individuos padecen otras afecciones psiquiátricas significativas como lo son trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastorno por abuso de sustancias, entre otros (el estudio de Frankenburg 2002 incluye pacientes con TLP y Trastorno Afectivo Bipolar tipo II). Los trastornos psicóticos (como esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo) y los que padecían complicaciones médicas agudas fueron excluidos en la mayoría de los ensayos clínicos revisados. Los participantes menores de 18 años fueron excluidos. Por último, no se permitió la participación de mujeres embarazadas y lactantes en ninguno de los ensayos.

#### Visión general de los resultados de los meta-análisis por pares

En cuanto al perfil de eficacia, sólo se metaanalizaron los datos de nueve estudios, ya que los tres restantes no informaron de las variables que se pretendían evaluar para medir los síntomas de impulsividad y agresividad. Todos los ensayos notificaron puntuaciones relativas a la sintomatología del TLP y excepto el estudio de Crawford 2018, se reportaron tasas de respuesta o disminución sintomática asociadas a la farmacoterapia empleada, la proporción de participantes que completaron el ensayo, la proporción que experimentó eventos adversos y la proporción que desertó de los estudios debido a eventos adversos se reportan en la Tabla 1, mientras que en las Figuras 2,3 y 4 se presenta un resumen de los resultados agrupados del metaanálisis, así como sendos fármacos y escalas utilizadas. En general, se demostró que el uso de las intervenciones comparadas con placebo, mostraron un beneficio para la disminución de síntomas de agresión e impulsividad. Sin embargo, solo el uso de Topiramato y Lamotrigina mostraron una mejoría en ítem Control de la ira medida con STAXI con significancia estadística con una  $p < 0.05$  que oscilan entre una DME de 2.69 (IC 1.84; 3.55) a 3.6 (IC 2.43; 4.76) para Topiramato y una DME de 1.03 (IC 0.18; 3.55) a 3.19 (IC 1.41; 4.97). La disminución del ítem Hostilidad en el SCL-90 en la población estudiada con el uso de Topiramato se observó con una DME de 3.10 (IC 3.93; 2.28).

#### Rendimiento de las intervenciones en el tiempo del estudio

Los autores utilizaron diferentes escalas (STAXI, MOAS, SCL-90) para obtener los valores de impulsividad y/o agresividad (según la pregunta de investigación del artículo) presentes en los pacientes tras los tratamientos utilizados (Lamotrigina, Topiramato, Carbamazepina, Valproato) para conseguir una reducción de sus síntomas con diferentes duraciones de la intervención que van desde 32 días hasta 18 meses; además se puede observar la proporción de participantes en ambos brazos del estudio que abandonaron previo a la terminación (ver Tabla 1). La Tabla 2 ofrece una visión general del perfil de tolerabilidad de las intervenciones farmacológicas describiendo los efectos adversos que se presentaron a lo largo del curso de tratamiento, desafortunadamente no se especifica el tiempo de presentación de los efectos adversos en relación al tiempo de inicio de tratamiento.

#### Análisis de moderadores

Posteriormente, se segmentaron los datos para realizar un meta-análisis por subgrupos en función de la escala utilizada. El meta-análisis estadístico se realizó en el software R para el cálculo estadístico versión 4.1, donde se obtuvo la diferencia de medias estándar entre los estudios realizados y se observó una significación estadística de 0.014 al comparar las intervenciones frente al placebo de los autores Nickel, Leiberich y Tritt. Igualmente, se observó una significación estadística de 0.048 en el meta-análisis entre los estudios de Frankenburg, Loew y De la Fuente.

Para determinar el tamaño del efecto y la significación estadística, los resultados del metaanálisis para el Topiramato informaron de un tamaño del efecto (DME) de 3.10 (IC 95% 3.93; 2.28) en la reducción del ítem de Hostilidad del SCL-90. El uso de Topiramato en población con TLP aumentó el Control de la ira medido con STAXI con significancia estadística con una  $p < 0.05$  con un tamaño de efecto (DME) de 2.69 (IC 1.84; 3.55) en el estudio de Nickel 2005 y con una DME de 3.6 (IC 2.43; 4.76) en el estudio de Nickel 2008. Respecto a la Lamotrigina en pacientes con TLP, se encontró un aumento en el ítem Control de la Ira del STAXI con una DME de 1.03 (IC 0.18; 3.55) en el estudio de Tritt 2005 y una DME de 3.19 (IC 1.41; 4.97) en el estudio de Leiberich 2008 (Figuras 2, y 4).

Para lo correspondiente al perfil de seguridad de los anticonvulsivantes o estabilizadores del estado de ánimo incluimos una descripción detallada de los estudios primarios revisados en la Tabla 2, también cabe destacar que las tasas de abandono en los estudios fueron similares entre la intervención y el comparador.

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN

Todos los estudios primarios revisados informan que encontraron que el anticonvulsivo o el estabilizador del estado de ánimo (Lamotrigina, Topiramato, Valproato, Carbamazepina o Litio) son superiores en eficacia al placebo para reducir los síntomas agresivos o impulsivos en el TLP; con la excepción del estudio de Crawford et. al. 2018 que no sugirió mejoras de la salud mental en el TLP con el uso de Lamotrigina. Los datos meta-analíticos sugieren un mayor tamaño del efecto para la Lamotrigina en el aumento del control de la ira, y para el Topiramato en la reducción de la hostilidad y el aumento del control de la ira. Nuestros resultados son consistentes con la evidencia previa reportada en las guías clínicas (5,23) y otras revisiones sistemáticas y meta-análisis (7,9,11,12,16,19) que sugieren que los anticonvulsivos o estabilizadores del estado de ánimo son bastante efectivos para modificar la ira/hostilidad, y la impulsividad que caracterizan al TLP, y por lo tanto podrían ser una opción a utilizar en algunos pacientes con problemas de conducta en estos aspectos.

Los estudios primarios analizados (con 1 excepción importante) sugieren que los estabilizadores del estado de ánimo podrían ser útiles para reducir el comportamiento agresivo e impulsivo en el TLP en comparación con el placebo. El estudio de Crawford et al 2018 no informó de ninguna diferencia con el placebo en la puntuación total del ZAN-BPD ni en las 4 medidas de resultado secundarias diferentes del ZAN-BPD (síntomas afectivos, cognitivos, impulsivos e interpersonales), por lo que concluyó que no había beneficio de la Lamotrigina en el tratamiento de TLP. Queríamos sugerir que, aunque la ZAN-BPD es una escala prometedora para la evaluación del cambio a lo largo del tiempo en la psicopatología límite (32), el hecho de que las medidas de resultado secundarias agrupen síntomas que pueden ser blanco terapéutico de un agente farmacológico (impulsividad, reactividad marcada del estado de ánimo, dificultad para controlar la ira o ideación paranoide relacionada con el estrés) con otros síntomas del trastorno que no pueden ser modificados directamente por el efecto de un agente farmacológico y por lo tanto, podría no ser el mejor instrumento clínico para evaluar la eficacia de un agente psicofarmacológico en los grupos de síntomas del TLP. Es importante reconocer que muchos síntomas como: los esfuerzos frenéticos para evitar el abandono, el vacío, la alteración de la identidad y la disociación no responden a la farmacoterapia (24). En nuestra opinión, la forma de conceptualizar cuáles de los clústeres de síntomas del TLP son mejor dirigidos por un agente farmacológico o por un proceso de psicoterapia, tal como lo define el DSM-5 dentro de 9 criterios diagnósticos; los que son un posible objetivo de la psicoterapia son los números 1, 2, 3, 5 y 7 [1] Esfuerzos

frenéticos para evitar el abandono real o imaginario, 2) Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de la idealización y la devaluación, 3) Alteración de la identidad: imagen de sí mismo o sentido de sí mismo marcada y persistentemente inestable, 5) Comportamiento, gestos o amenazas suicidas recurrentes o comportamiento automutilante, 7) Sensación crónica de vacío]; y los criterios diagnósticos del TLP que podrían ser un potencial objetivo de la farmacoterapia son los números 4, 6, 8 y 9 [4) Impulsividad en al menos dos áreas que son potencialmente auto-dañinas (por ejemplo. gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones), 6) Inestabilidad afectiva debido a una marcada reactividad del estado de ánimo (p. ej., disforia episódica intensa, irritabilidad o ansiedad que suele durar unas horas y rara vez más de unos días), 8) Ira intensa e inapropiada o dificultad para controlar la ira (por ejemplo, muestras frecuentes de mal genio, ira constante, peleas físicas recurrentes), 9) Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves]. En cuanto a los instrumentos clinimétricos revisados, se observó que existían diversas escalas de valoración clínica (STAXI, ítem de Ira/Hostilidad del SCL-90, Escala de Zanarini para el TLP, MOAS, Escala de Impulsividad de Barratt) para diferentes síntomas, la variedad de instrumentos dificulta la adopción común de una escala de valoración que permita comparar directamente las intervenciones farmacoterapéuticas. Algunos instrumentos clinimétricos sugeridos para evaluar el clúster sintomático Ira/Impulsividad son el STAXI para la conducta agresiva (debido a la subdivisión de escalas para la ira como estado, como rasgo, y la capacidad de controlar la ira) y la Escala de Impulsividad de Barratt para la conducta impulsiva debido a su subdivisión de factores como atención, motricidad, autocontrol, complejidad cognitiva, perseverancia e inestabilidad cognitiva.

Dada la literatura analizada en este tema, pensamos que el efecto de los estabilizadores del ánimo sobre la conducta agresiva e impulsiva en los pacientes con TLP es una verdad a medias, porque a pesar de que los datos meta-analíticos muestran un tamaño del efecto estadísticamente significativo en el control de la ira para el Topiramato y la Lamotrigina, y la reducción de la hostilidad con el Topiramato; esta evidencia de eficacia comienza a tambalearse a la luz de las limitaciones de la calidad de la evidencia de estos estudios debido a las pequeñas muestras, la heterogeneidad del instrumento clinimétrico utilizado en el estudio, y el pequeño número de estudios a largo plazo en relación con este tema. Teniendo en cuenta el tamaño del efecto de leve a moderado y la calidad de las pruebas, seguimos sugiriendo que los anticonvulsivos son una opción justa en el amplio y relativamente desconocido campo de la utilización de la farmacoterapia destinada a regular el comportamiento agresivo e impulsivo en el TLP.

En cuanto al perfil de seguridad/tolerabilidad, los autores sugieren una buena tolerabilidad en comparación con el placebo, con una frecuencia relativamente baja y una gravedad leve de los acontecimientos adversos. Los eventos adversos comunes para los anticonvulsivos son alteraciones cognitivas, y síntomas

neuroológicos inespecíficos, sin embargo, el perfil de tolerabilidad específico difiere dependiendo del agente farmacológico específico. En el caso del Valproato, los efectos adversos más comunes son somnolencia, cefalea, náuseas, aumento de peso, temblor, disfunción hepática (aumento de ALT y AST), pérdida de cabello, síntomas gastrointestinales, supresión de la proliferación de células sanguíneas, astenia e irregularidades menstruales (1,6). En cuanto al Topiramato, algunos de los efectos adversos asociados son miopía aguda, glaucoma de ángulo cerrado, litiasis del tracto urinario, dificultades cognitivas, parestesia, fatiga, mareos, disminución de apetito, retraso del vaciamiento gástrico, pérdida de peso y cefalea (1). Algunos de los efectos adversos asociados a la Lamotrigina son dermatológicos (desde rash leve hasta en muy raros casos Síndrome de Steven-Johnson), mareos, cefalea, náuseas, prurito, sedación, confusión, irritabilidad (1). En el caso del Litio, los efectos adversos más comunes son temblor, náuseas, aumento de peso, deterioro cognitivo, poliuria, polidipsia y síntomas gastrointestinales; en cuanto al tratamiento a largo plazo con Litio, se han notificado efectos adversos como problemas renales e hipotiroidismo, pero son relativamente infrecuentes (10,18). Se ha reportado que la Carbamazepina produce reacciones adversas como hiponatremia, alteraciones cognitivas, reacciones adversas cutáneas, disfunción hepática (elevación de ALT y AST), alteraciones en las células sanguíneas como anemia aplásica o agranulocitosis (muy raras), tiene efectos teratogénicos, y si se utiliza el clínico debe tener cuidado con las interacciones farmacológicas porque es un inductor del CYP3A4 y es vulnerable a la acumulación en sangre debido a la inhibición del CYP3A4 por otros fármacos (33). Reconociendo que no hay una opción predilecta universal dentro de los estabilizadores del ánimo para la conducta agresiva o impulsiva en el TLP, el clínico debe conocer el perfil de efectos adversos específico del agente farmacológico seleccionado y explicar los posibles resultados clínicos al paciente para favorecer la adherencia. Se pueden utilizar efectos adversos en favor del paciente para tratar síntomas clínicos, por ejemplo, utilizar fármacos con efecto sedante de noche para mejorar insomnio, fármacos que aumenten el apetito (Valproato, Litio) para tratar síntomas como hiporexia, o Topiramato para trastorno por atracones comórbido.

Otros enfoques farmacológicos como el uso de benzodiazepinas no se recomiendan en el TLP debido al riesgo de desinhibición conductual, adicción y sobredosis (24). Aunque los antipsicóticos (especialmente los de segunda generación) muestran eficacia en algunos síntomas de TLP (3,5,9,12,15,16,17,19) y también podrían ser una opción en casos seleccionados, los importantes efectos adversos metabólicos y endocrinos (3,5,9,23,24) podrían estar contraindicados en otros pacientes. La eficacia de los antidepresivos en recientes revisiones y metaanálisis sugiere un efecto similar al del placebo (7,9,24).

La mayor limitación de estos resultados consiste en la calidad de la evidencia de los estudios primarios existentes, teniendo en cuenta que la gran mayoría de los estudios se realizaron con un número reducido de pacientes, y que faltan ECA a largo plazo y a gran escala que aborden la farmacoterapia en síntomas

específicos del TLP evaluados con instrumentos clinimétricos precisos al respecto. En conclusión, los estabilizadores del ánimo tienen mayor eficacia que el placebo en la reducción de la conducta agresiva e impulsiva en el TLP, aunque la calidad de las pruebas es de baja a muy baja. Instamos a que en el futuro se investigue a gran escala la farmacoterapia existente para el tratamiento de síntomas específicos en el TLP o la investigación de nuevas moléculas dirigidas a las diversas manifestaciones sintomáticas de este trastorno de la personalidad. Esto podría conducir a una disminución de la carga global de salud mental causada por la cantidad de suicidios, intentos de suicidio y episodios de autolesión atribuibles al TLP. Además, la farmacoterapia adecuada (en tiempo, y dosis) podría beneficiar a las personas con este trastorno aumentando su calidad de vida.

## CAPÍTULO VII

### INFORMACIÓN ADICIONAL

Parámetros de referencia estudiados:

Eficacia: Definida a través de la disminución de las puntuaciones clínicas tras la instauración del tratamiento farmacológico o del juicio clínico. Para la impulsividad se considerarán las siguientes escalas de valoración: el subítem de Impulsividad del BPDSI, el subítem de Impulsividad del CGI-BPD, el subítem de Impulsividad del ZAN-BPD, y el BIS; para la agresividad se considerarán las escalas de valoración STAXI, STAXI-2, el subítem de hostilidad del SCL-90 (HOS-SCL-90), el AQ y el MOAS. El comportamiento agresivo e impulsivo también se evaluará a través del juicio del clínico, el informe del paciente, e indirectamente a través del comportamiento suicida y la hospitalización debido al comportamiento agresivo hacia sí mismo o hacia otros.

Seguridad: Asociación de ocurrencia de eventos adversos con la administración de un tratamiento farmacológico, ya sea medido por: a) escala de calificación clínica Cuestionario de Estado de Salud (SF-36), b) examen y juicio clínico, c) informe de los pacientes, o d) tasas de interrupción del tratamiento por todas las causas debido a la presencia de eventos adversos después del inicio de la farmacoterapia.

Acontecimientos adversos: Se prestará especial atención (pero sin limitarse a ello) a cualquiera de los siguientes: somnolencia, cefalea, náuseas, alteraciones de las células sanguíneas, alteraciones cognitivas, y síndromes dermatológicos / erupción cutánea que se produzcan en un sujeto de un ensayo clínico tras la administración de cualquier tratamiento farmacológico, que puede tener o no una relación causal con dicho tratamiento, pero que se asocia temporalmente a él. Puede tratarse de cualquier signo o síntoma desfavorable y no intencionado (incluyendo cualquier hallazgo anormal). También se considerarán eventos adversos diferentes a los mencionados anteriormente.

La búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos:

Población: Borderline Personality Disorders OR Disorder, Borderline Personality OR Disorders, Borderline Personality OR Personality Disorder, Borderline OR Personality Disorders, Borderline.

No incluir: Trastorno de la Personalidad Narcisista OR Trastorno de la Personalidad Histriónica OR Trastorno de la Personalidad Antisocial OR Trastorno de la Personalidad Paranoide OR Trastorno de la Personalidad Esquizoide OR Trastorno de la Personalidad Esquizotípica OR Trastorno de la Personalidad

Evasiva OR Trastorno de la Personalidad Dependiente OR Trastorno de la Personalidad Obsesivo-Compulsiva.

Intervención + Comparadores: Antiepilépticos OR Agentes Antiepilépticos OR Fármacos Antiepilépticos OR Fármacos Anticonvulsivos OR Agentes Anticonvulsivos Y Litio OR Carbonato de Litio OR Bicarbonato de Litio OR Carbamazepina OR Acetato de Carbamazepina OR Carbamazepina Anhidra OR Carbamazepina Dihidrato OR Oxcarbazepina OR Ácido Valproico OR Valproato Cálcico OR Divalproex OR Divalproex Sódico OR Valproato de Magnesio OR Valproato Semisódico OR Valproato Sódico OR Valproato OR Valproato Cálcico OR Valproato Sódico OR Lamotrigina OR Topiramato.

Acerca de las clinimetrías utilizadas:

Escala de Valoración de Zanarini para el Trastorno Límite de la Personalidad (ZAN-BPD)

La Escala de Calificación de Zanarini para el TLP es una entrevista diagnóstica de nueve ítems, validada y basada en el médico. Evalúa la gravedad de los síntomas del Trastorno Límite de la Personalidad según el DSM-IV. Esta escala también mide los cambios significativos de los síntomas a lo largo del tiempo. La calificación de 0 a 4 puntos va desde la ausencia de síntomas (0) hasta los síntomas graves (4) para las siguientes categorías: A) Afectivo: Cólera inapropiada / actos de ira frecuentes; sentimientos crónicos de vacío; inestabilidad del estado de ánimo. B) Cognitivos: Paranoia relacionada con el estrés / disociación; alteración grave de la identidad basada en falsas creencias personales. C) Impulsivo: Automutilación y/o esfuerzos suicidas; otras dos formas de impulsividad. D) Interpersonal: Relaciones interpersonales inestables; esfuerzos frenéticos para evitar el abandono.

Escala de impulsividad de Barratt (BIS)

La Escala de Impulsividad de Barratt (BIS) es una medida de impulsividad ampliamente utilizada. Incluye 30 ítems que se puntúan para obtener seis factores de primer orden (impulsividad atencional, motora, de autocontrol, de complejidad cognitiva, de perseverancia y de inestabilidad cognitiva) y tres factores de segundo orden (impulsividad atencional, motora y de no planificación). La primera versión de la escala, el BIS-1, se publicó en 1959. La segunda versión, el BIS-11, se publicó en 1995.

Inventario de Expresión de la Ira Estado-Rasgo (STAXI)

El paso inicial en el desarrollo de este inventario fue construir escalas de 10 ítems para medir la intensidad de la ira como estado emocional (Ira-S) y las diferencias individuales en la propensión a la ira como rasgo de personalidad (Ira-T). La Escala de Ira-S se diseñó para medir un estado psicobiológico que consistía en sentimientos subjetivos que variaban en intensidad desde una irritación o molestia leve hasta una furia e ira intensas. La escala de ira T mide las diferencias individuales en la frecuencia con la que se experimenta

generalmente la ira S. A medida que avanzaba la investigación, se hizo cada vez más evidente la importancia de diferenciar entre la experiencia de la ira de estado y la de rasgo, así como las formas características en que se expresaba y controlaba la ira. Posteriormente, se desarrollaron medidas de rasgo para evaluar las diferencias individuales en la expresión y el control de la ira. Las escalas de ira S y de ira T se combinaron con subescalas de 8 ítems para medir la expresión de la ira, la expresión de la ira y el control de la ira para formar el STAXI de 44 ítems.

#### Inventario de expresión de la ira estado-rasgo (STAXI-2)

En el STAXI-2 revisado de 57 ítems, la escala de ira T y las subescalas de temperamento y reacción de ira son las mismas que en el STAXI original. La escala de ira S del STAXI se amplió de 10 a 15 ítems para formar tres subescalas de 5 ítems derivadas factorialmente: Sentirse enfadado y Sentirse como si expresara su ira verbal o físicamente. La escala AX/Con-Out es esencialmente la misma que las escalas originales AX/Con y se construyó una nueva escala, AX/Con-In, para evaluar los esfuerzos para controlar la supresión de la ira.

#### Cuestionario de Ira, Irritabilidad y Agresión (AIAQ)

El Cuestionario de Ira, Irritabilidad y Agresión es un cuestionario de autoinforme de 42 preguntas diseñado para evaluar varios aspectos de la agresión impulsiva supuestamente relacionados con la función serotoninérgica. El instrumento se centra principalmente en la incapacidad de controlar la agresión y está compuesto por 5 subescalas: Irritabilidad, Ira Lábil, Agresión Directa, Agresión Verbal y Agresión Indirecta. Cada pregunta se valora en 5 marcos temporales diferentes: última semana, último mes, edad adulta, adolescencia y niñez, lo que da como resultado 210 ítems.

#### Subítem de Hostilidad del Symptom Checklist-90 (SCL-90)

El Symptom Checklist-90 (SCL-90) es un instrumento psicométrico de autoinforme relativamente breve (cuestionario) diseñado para evaluar una amplia gama de problemas psicológicos y síntomas de psicopatología. También se utiliza para medir el progreso y el resultado de los tratamientos psiquiátricos y psicológicos o para fines de investigación. Consta de 90 ítems, se administra en 12-15 minutos y arroja nueve puntuaciones en las dimensiones de síntomas primarios y tres puntuaciones en los índices de malestar global. Las dimensiones sintomáticas primarias que se evalúan son somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo. Los tres índices son el índice de bienestar global, la dureza y la ausencia de síntomas.

#### El Cuestionario de Agresión (AQ)

El Cuestionario de Agresión es un inventario de autoinforme que se utiliza como una herramienta práctica para examinar rutinariamente a niños y adultos en busca de tendencias agresivas. El AQ mide las respuestas agresivas de un individuo y su capacidad para canalizar esas respuestas de forma segura y constructiva. El AQ es una revisión completa del Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee, un estándar de larga data para evaluar la ira y la agresión. Consta de sólo 34 ítems, puntuados en las siguientes escalas: Agresión física, Hostilidad, Agresión verbal, Agresión indirecta e Ira. También se proporciona una puntuación total, junto con un índice de respuesta inconsistente. Además, las normas para las escalas de Agresión Verbal y Agresión Física están separadas por sexo.

#### Escala de Agresión Abierta-Modificada (MOAS)

La Escala de Agresión Abierta-Modificada es una entrevista clínica semiestructurada que evalúa la agresión, la irritabilidad y la suicidalidad en la última semana. La MOAS está pensada para pacientes externos, y es una adaptación de la Escala de Agresión Abierta original, que fue desarrollada para pacientes internos. Dado que se centra en las conductas reales y en el lapso de tiempo de la semana anterior, el instrumento sería más útil para evaluar el cambio del paciente en estas áreas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bellino, S., Rinaldi, C., Bozzatello, P., & Bogetto, F. (2011). Pharmacotherapy of borderline personality disorder: A systematic review. *Current medicinal chemistry* 18 (22), 3322-3329.
2. Clarkin, J. F., Levy, K. N., Lenzenweger, M. F., & Kernberg, O. F. (2007). Evaluating three treatments for borderline personality disorder: A multiwave study. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 922-928.
3. Duggan, C., Huband, N., Smailagic, N., Ferriter, M., & Adams, C. (2008). The use of pharmacological treatments for people with personality disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Personality and Mental Health*, 2(3), 119-170.
4. Grant, B. F., Chou, S. P., Goldstein, R. B., & al., e. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal Clinical Psychiatry* 69(4), 533-545.
5. Herpertz, S. C., Zanarini, M., Schulz, C. S., Siever, L., Lieb, K., Möller, H. J., & Siever, L. (2007). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of personality disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(4), 212-244.
6. Hollander, E., Tracy, K. A., Swann, A. C., Coccaro, E. F., McElroy, S. L., Wozniak, P., & Nemeroff, C. B. (2003). Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 28 (6), 1186.
7. Ingenhoven, T. J., Lafay, P., Rinne, T., Passchier, J., & Duivenvoorden, H. J. (2010). Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(1), 14-25.
8. Leichsenring, F. L., Leibing, E., Kruse, J., New, A. S., & Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *The Lancet* (377), 74-84.
9. Lieb, K., Völlm, B., Rücker, G., Timmer, A., & Stoffers, J. M. (2010). Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*, 196(1), 4-12.
10. Malhi, G. S., Bargh, D. M., McIntyre, R., Gitlin, M., Frye, M. A., Bauer, M., & Berk, M. (2012). Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 14, 1-21.
11. Mercer, D., Douglass, A. B., & Links, P. S. (2009). Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder:

- effectiveness for depression and anger symptoms. *Journal of personality disorders*, 23(2), 156-174.
12. Olabi, B., & Hall, J. (2010). Borderline personality disorder: current drug treatments and future prospects. *Therapeutic advances in chronic disease*, 1(2), 59-66.
  13. Oldham, J. M., Gabbard, G. O., Goin, M. K., Gunderson, J., Soloff, P., Spiegel, D., & Phillips, K. A. (2010). Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. APA Practice Guidelines, 1-82.
  14. Paris, J. (2005). Recent advances in the treatment of borderline personality disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(8), 435-441.
  15. Paton, C., Crawford, M. J., Bhatti, S. F., Patel, M. X., & Barnes, T. R. (2015). The use of psychotropic medication in patients with emotionally unstable personality disorder under the care of UK mental health services. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(4), 512-518.
  16. Saunders, E. F., & Silk, K. R. (2009). Personality trait dimensions and the pharmacological treatment of borderline personality disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(5), 461-467.
  17. Silk, K. R. (2015). Management and effectiveness of psychopharmacology in emotionally unstable and borderline personality disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(4), 524-525.
  18. Vázquez, G., Holtzman, J., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2015). Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 183, 258-262.
  19. Vita, A., De Pieri, L., & Sacchetti, E. (2011). Antipsychotics, Antidepressants, Anticonvulsants, and Placebo on the Symptom Dimensions of Borderline Personality Disorder: a Meta-analysis of Randomized Controlled and Open-label Trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31(5), 613-624.
  20. Walter, M., Gunderson, J. G., Zanarini, M. C., Sanislow, C. A., Grilo, C. M., McGlashan, T. H., & Skodol, A. E. (2009). New onsets of substance use disorders in borderline personality disorder over 7 years of follow-ups: Findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Addiction*, 104(1), 97-103.
  21. Zanarini, M. C. (2009). Psychotherapy of borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(5), 373-377.
  22. American Psychiatric Association. (2013). Personality disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
  23. Gunderson, J. G. (2009). *Borderline personality disorder: A clinical guide*. American Psychiatric Pub.

24. Gunderson, J. G., Weinberg, I., & Choi-Kain, L. (2013). *Borderline personality disorder*. *Focus*, 11(2), 129-145.
25. Yen, S., Shea, M. T., Battle, C. L., Johnson, D. M., Zlotnick, C., Dolan-Sewell, R., ... & McGlashan, T. H. (2002). Traumatic exposure and posttraumatic stress disorder in borderline, schizotypal, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *The Journal of nervous and mental disease*, 190(8), 510-518.
26. Chanen, A. M., & Kaess, M. (2012). Developmental pathways to borderline personality disorder. *Current psychiatry reports*, 14(1), 45-53.
27. Herpertz, S. C., Dietrich, T. M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S. G., Willmes, K., ... & Sass, H. (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biological psychiatry*, 50(4), 292-298.
28. Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Blumberg, H. P., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Skudlarski, P., ... & Wexler, B. E. (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biological psychiatry*, 54(11), 1284-1293.
29. Silbersweig, D., Clarkin, J. F., Goldstein, M., Kernberg, O. F., Tiescher, O., Levy, K. N., ... & Stern, E. (2007). Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1832-1841.
30. Ruocco, A. C., Medaglia, J. D., Ayaz, H., & Chute, D. L. (2010). Abnormal prefrontal cortical response during affective processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(2), 117-122.
31. Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., & McMain, S. F. (2013). Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biological psychiatry*, 73(2), 153-160.
32. Zanarini, M. C. (2003). Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *Journal of personality disorders*, 17(3), 233.
33. Fricke-Galindo, I., Llerena, A., Jung-Cook, H., & López-López, M. (2018). Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert review of clinical pharmacology*, 11(7), 705-718.
34. Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Khera, G. S., & Bleichmar, J. (2001). Treatment histories of borderline inpatients. *Comprehensive psychiatry*, 42(2), 144-150.
35. Patel, R. S., Manikkara, G., & Chopra, A. (2019). Bipolar Disorder and Comorbid Borderline Personality Disorder: Patient Characteristics and Outcomes in US Hospitals. *Medicina*, 55, 13-22.

36. Belli, H., Ural, C., & Akbudak, M. (2012). Borderline personality disorder: bipolarity, mood stabilizers and atypical antipsychotics in treatment. *Journal of clinical medicine research*, 4(5), 301-308.
37. Sripada, C. S., & Silk, K. R. (2007). Sripada, C. S., & Silk, K. R. (2007). The role of functional neuroimaging in exploring the overlap between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Current psychiatry reports*, 9(1), 40-45.
38. Smith, D. J., Muir, W. J., & Blackwood, D. H. (2004). Is borderline personality disorder part of the bipolar spectrum? *Harvard review of psychiatry*, 12(3), 133-139.
39. Deltito, J., Martin, L., Riefkohl, J., Austria, B., Kissilenko, A., & Morse, P. C. (2001). Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *Journal of affective disorders*, 67(1-3), 221-228.
40. Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 517-534.
41. Siever, L. J., Torgersen, S., Gunderson, G., J., Livesley, J., W., & Kendler, K. S. (2002). The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biological Psychiatry*, 51(12), 964-968.
42. Hollander, E., Posner, N., & Cherkasky, S. (2002). Neuropsychiatric aspects of aggression and impulse control disorders. En S. C. Yudofsky, & R. E. Hales, *American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry* (págs. 579–596.). Washington, DC: American Psychiatric Press.

#### Estudios primarios:

1. Crawford, M. J., Sanatania, R., Barrett, B., Cunningham, G., Dale, O., Ganguli, P., ... & Reilly, J. G. (2018). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of lamotrigine in borderline personality disorder: a randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(8), 756-764.
2. Nickel, M. K., & Loew, T. H. (2008). Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. *European Psychiatry*, 23(2), 115-117.
3. Leiberich, P., Nickel, M. K., Tritt, K., & Gil, F. P. (2008). Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 22(7), 805-808.
4. Loew, T. H., Nickel, M. K., Muehlbacher, M., Kaplan, P., Nickel, C., Kettler, C., ... & Egger, C. (2006). Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 26(1), 61-66.

5. Hollander, E., Swann, A. C., Coccaro, E. F., Jiang, P., & Smith, T. B. (2005). Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*(3), 621-624.
6. Tritt, K., Nickel, C., Lahmann, C., Leiberich, P. K., Rother, W. K., Loew, T. H., & Nickel, M. K. (2005). Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, *19*(3), 287-291.
7. Nickel, M. K., Nickel, C., Kaplan, P., Lahmann, C., Mühlbacher, M., Tritt, K., ... & Loew, T. H. (2005). Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biological psychiatry*, *57*(5), 495-499.
8. Frankenburg, F. R., & Zanarini, M. C. (2002). Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, *63*(5), 4600.
9. Hollander, E., Allen, A., Lopez, R. P., Bienstock, C. A., Grossman, R., Siever, L. J., ... & Stein, D. J. (2001). A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *62*(3), 199-203.
10. De la Fuente, J., & Lotstra, F. (1994). A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *4*(4), 479-486.
11. Links, P. S., Steiner, M., Boiago, I., & Irwin, D. (1990). Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *Journal of Personality Disorders*, *4*(2), 173-181.
12. Cowdry, R. W., & Gardner, D. L. (1988). Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Archives of General Psychiatry*, *45*(2), 111-119.
13. Gardner, D. L., & Cowdry, R. W. (1986). Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, *143*(4), 519-522.

## APÉNDICES

Abreviaturas de las tablas:

AIAQ: Cuestionario de ira, irritabilidad y agresión

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

AQ: Cuestionario de agresión

BIS: Escala de Impulsividad de Barrat

BPDSI: Índice de Severidad del Trastorno Límite de la Personalidad

CBZ: Carbamazepina

CGI: Escala de Impresión Clínica Global

CGI-BPD: Escala de Impresión Clínica Global sobre el Trastorno Límite de la Personalidad

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

DME: Diferencia Media Estandarizada

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

ECA: Estudios Controlados Aleatorizados

GSI: Índice de Severidad Global

LIT: Litio

LTG: Lamotrigina

MOAS: Escala de Agresión Abierta Modificada.

OR: Odds Ratio (Razón de Momios o Razón de Probabilidades)

PLC: Placebo

SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, (subescala de ira y conducta suicida)

SCL-90 (Ira/hos): Inventario de Síntomas-90, ítems de ira/hostilidad

SFQ: Cuestionario de Funcionamiento Social

STAXI: Inventario de Expresión de la Ira Estado-Rasgo

TLP: Trastorno Límite de la Personalidad

TPEI: Trastorno de la Personalidad Emocionalmente Inestable

TPM: Topiramato

VPA: Ácido Valpróico (Valproato)

ZAN-BDP: Escala de Calificación de Zanarini para el Trastorno Límite de la Personalidad

## TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos sobre anticonvulsivantes para la conducta agresiva o impulsiva en el TLP. El \* señala estudios con metodología distinta a ECA.

Principal Author	Year	Intervención (INT)	N de INT	Aband INT	N de PLC	Aband PLC	Escala	Ítems específicos	Duración del Estudio
<b>Crawford</b>	2018	LTG 200 mg	49	88	58	81	ZAN-BPD; SFQ	Total	Largo plazo (52 sem)
<b>Nickel</b>	2008	TPM 250 mg	17	5	15	7	STAXI	Ira (estado, rasgo, expresión y control)	Largo plazo (18 meses)
<b>Leiberich</b>	2008	LTG 200 mg	13	5	3	6	STAXI	Ira (estado, rasgo, expresión y control)	Largo plazo (18 meses)
<b>Loew</b>	2006	TPM 200 mg	27	1	25	3	SCL-90; GSI; SFQ	Ira/Hostilidad	Mediano plazo (10 sem)
<b>Hollander</b>	2005	VPA 1325 mg	18	2	32	0	MOAS; Barratt	Agresión; Impulsividad	Mediano plazo (12 sem)
<b>Tritt</b>	2005	LTG 200 mg	18	0	9	0	STAXI	Ira (estado, rasgo, expresión y control)	Corto plazo (8 sem)
<b>Nickel</b>	2005	TPM 250 mg	22	0	20	2	STAXI	Ira (estado, rasgo, expresión y control)	Corto plazo (8 sem)
<b>Frankenburg</b>	2002	VPA 850 mg	7	13	4	6	MOAS; SCL-90	Ira/Hostilidad	Mediano plazo (6 meses)
<b>Hollander</b>	2001	VPA (niveles séricos 80 mcg)	6	6	0	4	MOAS; AQ	Agresión; Total	Mediano plazo (10 sem)
<b>De la Fuente</b>	1994	CBZ (niveles séricos 6.4-7 mcg/dl)	8	2	10	0	SCL-90	Ira/Hostilidad	Corto plazo (32 días)
<b>Links*</b>	1990	LIT 986.7 mg	8	11	10	9	SADS	Ira	Corto plazo (6 sem)
<b>Cowdry*</b>	1988	CBZ 820 mg	10	6	5	11	CGI (Ang/Imp)	Impresión Clínica Ira/Impulsividad	Corto plazo (6 sem)
<b>Gardner*</b>	1986	CBZ 820 mg	11	3	4	7	Se midieron desenlaces clínicos	Se evaluó conducta suicida y autolesiva	Corto plazo (6 sem)
		<b>TOTAL</b>	<b>214</b>	<b>142</b>	<b>195</b>	<b>136</b>			

Tabla 2. Perfil de seguridad (tolerabilidad) de los anticonvulsivantes en estudios primarios

Autor Principal	Año	Intervención	Eventos Adversos Reportados
Crawford	2018	LTG 200 mg	Gastrointestinales, de piel y tejido subcutáneo, sistema nervioso, tejido musculoesquelético y conectivo, sistema sanguíneo y linfático, trastornos metabólicos.
Nickel	2008	TPM 250 mg	Fatiga, mareos, dolor de cabeza, parestesia, pérdida de peso. Un sujeto presentó automutilación.
Leiberich	2008	LTG 200 mg	Erupción leve relativa, mareos, dolor de cabeza y náuseas. Un sujeto presentó automutilación.

Loew	2006	TPM 200 mg	Pérdida de peso, problemas de memoria, problemas de concentración, fatiga, dolor de cabeza, dolor menstrual, mareos y parestesia.
Hollander	2005	VPA 1325 mg	No reportados.
Tritt	2005	LTG 200 mg	Erupción leve relativa, mareos, dolor de cabeza y náuseas.
Nickel	2005	TPM 250 mg	Reducción de peso, fatiga, mareos, dolor de cabeza y parestesia.
Frankenburg	2002	VPA 850 mg	Aumento de peso, un sujeto desarrolló temblores y diarrea, y otro desarrolló un aumento de 2 veces en las transaminasas hepáticas.
Hollander	2001	VPA (nivel sérico 80 mcg)	No reportados.
De la Fuente	1994	CBZ (nivel sérico 6.4-7 mcg/dl)	No se presentaron (los autores especulan que podría deberse a bajos).
Links	1990	LIT 986.7 mg	No reportados.
Cowdry	1988	CBZ 820 mg	No se especifican los efectos adversos. En una lista de comprobación de 36 ítems de diferentes síntomas físicos, la carbamazepina tuvo en promedio 4,1 síntomas.
Gardner	1986	CBZ 820 mg	Un paciente suspendido por reacción alérgica.

## FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Flujo de la Revisión Sistemática de Literatura

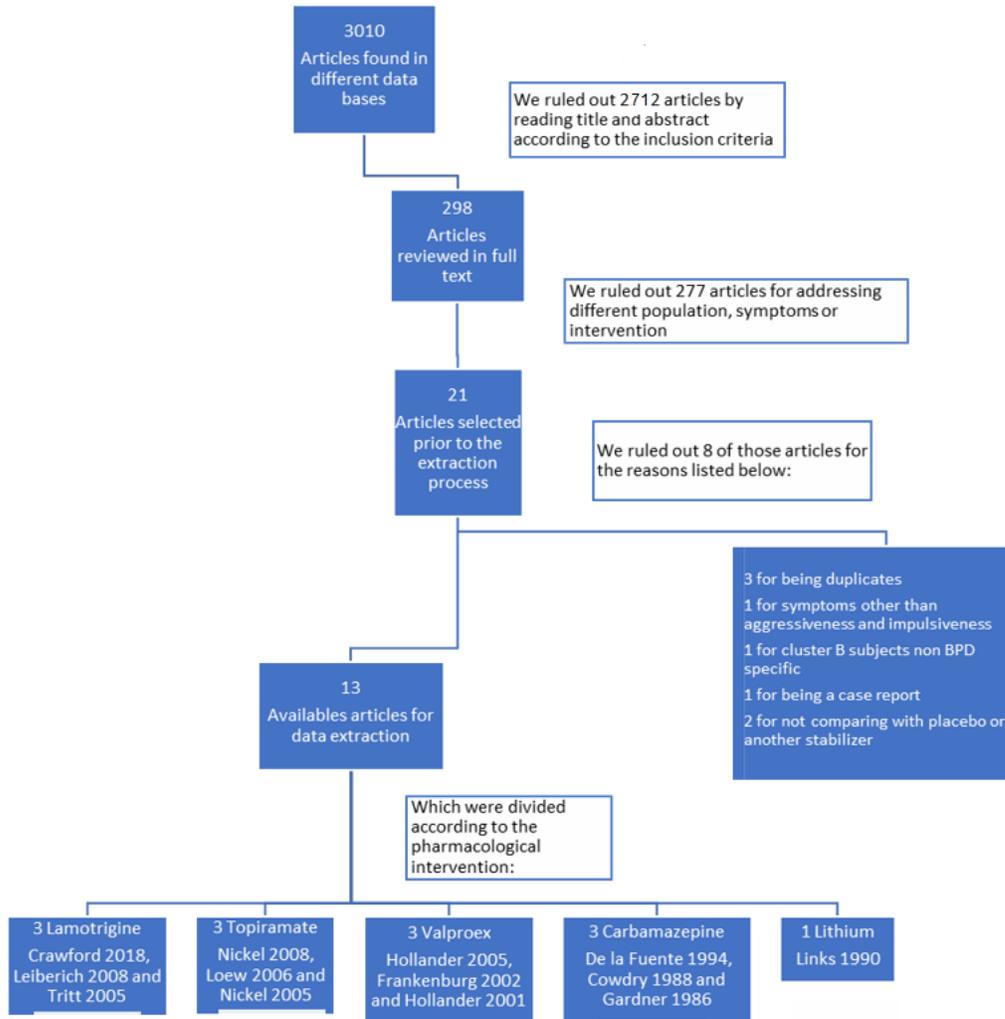


Figura 2. DME del ítem de control de la ira en el STAXI (TPM, LTG, LTG, TPM)

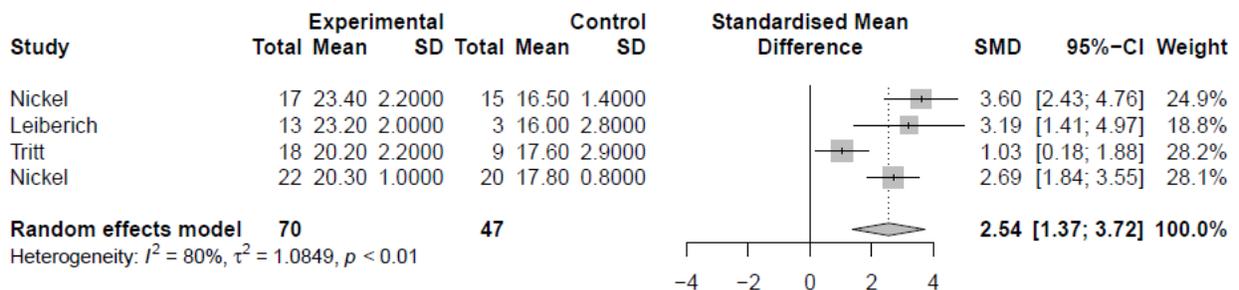


Figura 3. DME del MOAS (VPA, VPA)

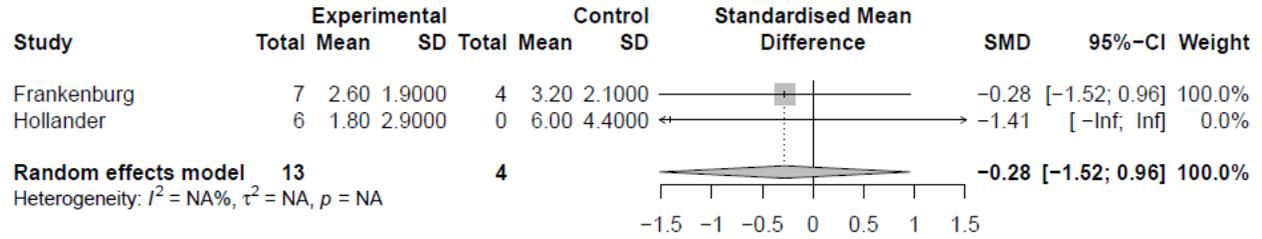
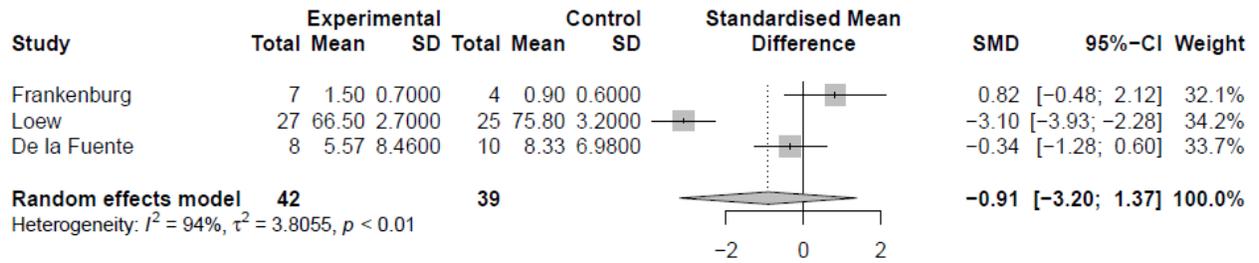


Figura 4. DME del ítem Hostilidad del SCL-90 (VPA, TPM, CBZ)



## GLOSARIO

**Agresividad (comportamiento agresivo):** Definida como un comportamiento hostil o violento que puede causar daño físico o emocional a uno mismo o a otros.

**Impulsividad (comportamiento impulsivo):** Definida como una tendencia a actuar por capricho, mostrando un comportamiento caracterizado por poca o ninguna previsión, reflexión o consideración de las consecuencias.

**Placebo:** Cualquier tratamiento administrado a un paciente que, o bien no tiene valor terapéutico inherente, o bien ha demostrado su eficacia.

**Somnolencia:** (alternativamente "somnolencia" o "adormecimiento") es un estado de fuerte deseo de dormir, o de dormir durante períodos inusualmente largos.

**Deterioro cognitivo:** déficits específicos y restringidos en las capacidades cognitivas y de memoria, como en la atención, la memoria de trabajo o la función ejecutiva.

**Dolor de cabeza:** es el síntoma de dolor en la cara, la cabeza o el cuello. Puede presentarse como migraña, cefalea tensional, cefalea en racimos u otros tipos específicos de cefalea.

**Náuseas:** es una sensación desagradable y difusa de malestar y de incomodidad, que a menudo se percibe como una urgencia de vomitar; es un síntoma inespecífico, lo que significa que tiene muchas causas posibles.

**Alteraciones de las células sanguíneas:** aumentos o disminuciones anormales de uno o más tipos de células sanguíneas después de la administración de un tratamiento estabilizador del estado de ánimo; esto incluye una amplia variedad de síndromes clínicos como la insuficiencia de la médula ósea en el espectro de disminución y la leucocitosis en el espectro de aumento.

**Rash (erupción):** es un cambio de la piel humana que afecta a su color, aspecto o textura. Una erupción puede estar localizada en una parte del cuerpo o afectar a toda la piel. Los sarpullidos pueden hacer que la piel cambie de color, pique, se caliente, se llene de bultos, se agriete, se seque, se agriete o se llene de ampollas, se hinche y pueda ser doloroso.

**Síndrome de Stevens-Johnson:** es una afección cutánea grave que hace que la piel desarrolle sarpullidos, ampollas y luego se pele. Afecta a las membranas mucosas de más del 30% del cuerpo, incluidos los ojos, la vagina y la boca; es una afección que suele ingresarse en las unidades de quemados de los hospitales.

**Mareo:** es un término impreciso para designar la alteración de la percepción y la estabilidad espaciales. Puede referirse al vértigo, al presíncope, al desequilibrio o a una sensación inespecífica como el vértigo o la tontería.

**Temblor:** es una contracción y relajación muscular involuntaria y rítmica que implica oscilaciones o movimientos espasmódicos de una o más partes del cuerpo. Es el más común de todos los movimientos involuntarios.

**Fatiga:** es una sensación subjetiva de cansancio. Puede aparecer de forma repentina o gradual. Es un fenómeno normal si sigue a una actividad física o mental prolongada, y se resuelve completamente con el descanso.

Parestesia: es una sensación dérmica anormal (por ejemplo, una sensación de hormigueo, pinchazo, escalofrío, quemazón o entumecimiento en la piel) sin causa física aparente.

Aumento del riesgo teratogénico: aumento de la razón de probabilidades de las alteraciones del desarrollo representadas por la embriotoxicidad, las malformaciones groseras y una gran variedad de anomalías morfológicas, bioquímicas y funcionales más sutiles.