Irritabilidad como síntoma transdiagnóstico.

Irritability as a Transdiagnostic Symptom

Dra. Dorys Morales[1], Dra. Adriana Gutiérrez[2].

Resumen. La irritabilidad es un síntoma transdiagnóstico que atraviesa la barrera de las patologías internalizantes y externalizantes. Se define como un umbral bajo para experimentar la ira en respuesta a la frustración y es uno de los síntomas más comunes en niños y adolescentes. Las conductas relacionadas con la ira apropiadas para el desarrollo tienden a reflejar frustración en contextos esperados, mientras que la irritabilidad crónica es inapropiada para la situación. La presentación de la irritabilidad, crónica o episódica, es crucial para comprender su significado psicopatológico, en particular porque las estructuras de la irritabilidad episódica y crónica son separables y permanecen estables a lo largo del tiempo. Existen varios estudios acerca de la irritabilidad en patologías como trastorno afectivo bipolar y trastorno de desregulación disruptiva del estado del ánimo, en ambos casos es importante plantearse como punto de partida la identificación de la episodicidad. La irritabilidad también se encuentra presente en el trastorno de personalidad límite observándose dentro de una inestabilidad afectiva debida a una reactividad notable del estado de ánimo. Estas emociones tienen un correlato anatómico relacionado con deficiencias de los circuitos frontolímbicos. Para el manejo de la irritabilidad en las distintas patologías, la evidencia del tratamiento incluye terapia cognitivo conductual, intervención de los padres, mindfulness, pero existe una necesidad apremiante de investigación sobre el tratamiento farmacológico complementario.
Palabras Claves: Ánimo irritable; comportamiento disruptivo; trastorno afectivo bipolar; trastorno de personalidad límite; infancia y adolescencia.

Abstract. Irritability is a transdiagnostic symptom that crosses the barrier between internalizing and externalizing pathologies. It is defined as a low threshold to experience anger in response to frustration and it is one of the most common symptoms in children and adolescents. Behaviors related to appropriate developmental anger tend to reflect frustration in expected contexts, while chronic irritability is inappropriate to the situation. The presentation of irritability, chronic or episodic, is crucial to understanding its psychopathological meaning, particularly because the structures of episodic and chronic irritability are separable and remain stable over time. There are several studies about irritability in pathologies such as bipolar affective disorder and disruptive mood dysregulation disorder, in both cases it is important to consider the identification of episodicity as a starting point. Irritability is also present in borderline personality disorder, where it is expressed as an affective instability due to a remarkable reactivity of the state of mind. These emotions have been anatomically related to deficiencies of the frontolimbic circuits. For the management of irritability in different patholo-

1. Residente de 1er año Psiquiatría Infanto Juvenil, Universidad de Santiago de Chile, Hospital Exequiel González Cortés.
2. Psiquiatra Infanto Juvenil, profesor asociado Universidad de Santiago de Chile, Vicepresidente SOPNIA.
Correspondencia a Dra. Dorys Morales, Avenida El Sauce 1206, casa 54, Huechuraba, Santiago de Chile. E- mail: dorys_89@hotmail.com

Todos los derechos reservados

gies, the evidence includes cognitive behavioral therapy, parental intervention, mindfulness, but there still is a pressing need for research on complementary pharmacological treatment.
Key Words: Irritability mood; disruptive behavior; bipolar affective disorder; borderline personality disorder; childhood and adolescence.

INTRODUCCIÓN

En la práctica diaria de la atención psiquiátrica de niños y adolescentes nos enfrentamos a gran cantidad de síntomas que según los métodos tradicionales al coincidir en un individuo corresponden a un diagnóstico específico, no siendo así con la irritabilidad que como hemos visto en un gran número de pacientes es un síntoma transdiagnóstico, que atraviesa la barrera de los síntomas internalizantes y externalizantes. El enfoque transdiagnóstico nos ofrece una nueva forma de entender y de tratar los trastornos mentales, se basa en estudiar los factores comunes entre distintos trastornos, en lugar de centrarse en lo que los distingue. Desde esta perspectiva se considera que, trastornos mentales que hasta ahora han sido conceptualizados en categorías diagnósticas distintas comparten factores etiológicos o de vulnerabilidad. El estudio de los trastornos mentales desde este enfoque ha ganado interés en los últimos años asociado a tres factores interrelacionados: la insatisfacción con los sistemas diagnósticos en salud mental, el problema derivado de la elevada comorbilidad y el riesgo de estar promoviéndose la medicalización de problemas de la vida o acontecimientos vitales (1).

En cuanto a la Irritabilidad hemos visto que durante la última década, ha habido un aumento en la investigación en niños y adolescentes, según Brotman et al. (2) se define como un umbral bajo para experimentar la ira en respuesta a la frustración y es una presentación clínica frecuente en niños y adolescentes que a pesar de su impacto significativo en la salud pública, sigue siendo una construcción difícil de alcanzar (3). Es por esto que en este artículo de revisión inicialmente abordaremos el concepto de irritabilidad y otros síntomas asociados, tales como, la intolerancia a la frustración, la ira y la agresividad, además revisaremos aspectos fundamentales para diferenciar la irritabilidad en cuanto a su episodicidad, lo que nos permitirá orientarnos acerca de dos diagnósticos específicos, el trastorno afectivo bipolar (TAB) y la desregulación disruptiva del estado de ánimo (DMDD por sus siglas en inglés) como un nuevo diagnóstico incluido en el DSM-5(4). Adicionalmente revisaremos la irritabilidad como síntoma en el trastorno de la personalidad límite y se abordaran hallazgos neurobiológicos relacionados con estas patologías. Finalmente haremos una breve aproximación sobre algunas estrategias de tratamiento.

DEFINICIONES

La irritabilidad es una construcción heterogénea que se ha definido y medido de varias maneras. Una concepción de la irritabilidad enfatiza en sus vínculos con la ira crónica y la baja tolerancia a la frustración (5). Tomando en cuenta estos conceptos Stringaris (6), citado por Busto (7 p5), define la irritabilidad como: "Una sensación displacentera (o de disgusto) derivada de un bajo umbral para presentar enfado (o enojo) y de la propensión a reaccionar con ra-

 Todos los derechos reservados

bia, malhumor o rabietas desproporcionadas a la situación".

Cuando hablamos de frustración nos referimos a la reacción inicial, normativa y afectiva a un objetivo bloqueado, mientras que la ira es una emoción que a menudo es provocada por la frustración y a veces por la amenaza, por lo tanto, la ira puede cumplir una función adaptativa porque está asociada con un mayor esfuerzo hacia el logro de objetivos, por último, la agresión se refiere al comportamiento verbal o motor motivado por la ira o la frustración (3).

CONSIDERACIONES SOBRE IRRITABILIDAD

La irritabilidad es una emoción normal humana, con manifestaciones típicas en el desarrollo y es uno de los síntomas más frecuentes de los trastornos psiquiátricos, aunque también puede hallarse en niños y adolescentes sin que ello suponga la presencia de una patología (8). Puede hablarse de una forma normal y una forma patológica de irritabilidad, la patológica es más intensa y descontrolada, va precedida de un estímulo de pequeña importancia, escala rápidamente, persiste más tiempo, es más difícil de yugular y suele requerir con mayor frecuencia la intervención de un adulto para su resolución (9). Se ha hallado que la irritabilidad, expresada como explosiones de ira o rabietas, es típica de la infancia y la niñez, aunque la que se manifiesta a diario es más frecuente en niños de 1 a 3 años y no en los mayores, un hallazgo similar se encuentra en un estudio realizado por Wakschlag et al. (10), en el que alrededor del 80% de los niños de edad preescolar presentaba rabietas, pero sólo el 8% las presentaba a diario (7,8).

En la irritabilidad existe en un continuo que va desde las rabietas del desarrollo normal hasta llegar a las conductas muy agresivas, lo anterior puede variar según la edad cronológica y de desarrollo, el estado físico y emocional, el entorno y el apoyo (11).

Hameed et al. (11) plantea que es un comportamiento común que incita a los padres, maestros y otras personas a buscar información en profesionales de atención primaria o salud mental, de acuerdo a esto es esencial establecer la presencia o ausencia de irritabilidad anormal porque puede poner al individuo en riesgo de deterioro funcional. Aún más importante es el proceso de detección de conductas asociadas con la irritabilidad, como la agresión física que involucra el uso de un arma, la crueldad de los animales, el uso de fuego y los robos que pueden requerir atención inmediata o derivación a los servicios de salud mental.

IRRITABILIDAD EN DISTINTOS DIAGNÓSTICOS

En respuesta a la pregunta ¿Puede la irritabilidad actuar como un marcador de la psicopatología?, Mulraney et al. (12) plantean que la irritabilidad es un síntoma de varios trastornos psiquiátricos pediátricos tanto internalizantes como externalizantes, que predice de forma independiente el riesgo de suicidio (13) y los trastornos de internalización incluso después de controlar la psicopatología de base (6, 14).

Por lo anterior encontramos que la irritabilidad aparece en múltiples trastornos mentales clasificados en manuales diagnósticos como el DSM, ya sea como uno de los criterios diagnósticos

Todos los derechos reservados

como por ejemplo en los trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático; como síntoma asociado en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno negativista desafiante, y como síntoma nuclear en el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo. También puede aparecer detrás de muchos actos antisociales y oposicionistas de gravedad social. Al ser un síntoma que está presente en varios trastornos puede considerarse como un proceso transdiagnóstico, complejizando su estudio como un síntoma psicopatológico aislado (7).

En cuanto al DSM-5 (4) cabe destacar que este incluye una nueva sección de síntomas transversales, junto con las medidas recomendadas para evaluar esos síntomas permitiendo al tratante evaluar si una persona está experimentando un síntoma determinado, independientemente de si su diagnóstico lo incluye.

La medida recomendada para evaluar los síntomas transversales de irritabilidad es el Índice de Reactividad Afectiva (15), ARI por sus siglas en inglés, se ha encontrado que es una medida confiable y válida de irritabilidad en niños y adolescentes (12). Lo anterior pudo ser demostrado por Mulraney et al. (12), en un estudio donde aplicaron el ARI, a una muestra clínica de 31 adolescentes y una muestra control de 31 adolescentes emparejados por género y edad, reclutados en las escuelas, encontrando que los participantes clínicos informaron niveles significativamente más altos de irritabilidad que la muestra control por parte del autoinforme y el informe de los padres. Se encontró que el ARI era óptimo para indicar psicopatología; con una especificidad del 77,4% y una sensibilidad del 77,4%, el área bajo la curva fue de 0,86.

IRRITABILIDAD TAB y DMDD:

Es tema fundamental de esta revisión distinguir acerca de las diferencias entre la irritabilidad del fenotipo bipolar episódico clásico y la de DMDD considerando que este trastorno cursa con irritabilidad crónica y arrebatos, en ambos casos es importante plantearse como punto de partida la identificación de la *Episodicidad* y otros aspectos relevantes. Para hacer más didáctica esta revisión consideramos recordar el contexto histórico, ya que la controversia sobre el diagnóstico de trastorno bipolar en jóvenes parte aproximadamente en la década de los 90, época en la que hubo un debate nosológico en cuanto a la conceptualización clínica de los jóvenes que presentaban irritabilidad severa y síntomas hiperactivos (16, 17). A pesar de que estos jóvenes no mostraban episodios claramente demarcados de hipomanía o manía, investigadores en los Estados Unidos, consideraron que estos niños tenían una presentación del desarrollo del trastorno afectivo bipolar, generando que en los Estados Unidos, entre 1994 y 2003, la tasa de jóvenes que recibieron un diagnóstico de TAB en la atención ambulatoria se multiplicó por 40 y el porcentaje de jóvenes en los Estados Unidos que recibieron un diagnóstico de alta hospitalaria de TAB aumentó aproximadamente del 10% en la década de los 90 a más del 30% a mediados de la década de 2000 (18).

Una explicación más probable para tales aumentos dramáticos en el diagnóstico fue una ampliación de los criterios de síntomas para TAB pediátrico en

 Todos los derechos reservados

la práctica clínica, incorporando irritabilidad no episódica e hiperarousal, además de episodios de hipomanía o manía definidos clásicamente (3).

A partir de la controversia acerca del trastorno bipolar pediátrico, Leibenluft et al. (19) proponen la distinción entre irritabilidad crónica y episódica, cuando hablamos de irritabilidad crónica nos referimos a aquella que persiste en el tiempo, generalmente varios meses, mientras que la irritabilidad episódica dura unos días. Ambas difieren en su asociación con el género, la edad, los diagnósticos psiquiátricos y las entidades psicopatológicas que pueden predecir (7).

En cuanto a la episódica se asocia con la manía, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia simple, y los niños con irritabilidad episódica son más propensos a tener padres con trastorno bipolar y a presentar conductas suicidas y psicosis (20). La irritabilidad crónica tiene un peak en la adolescencia y se relaciona con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y al trastorno depresivo, y predice los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad y el trastorno negativista desafiante (TND), pero no el trastorno bipolar, el trastorno disocial, el TDAH ni el abuso de drogas (21).

Varios estudios (6,22) han encontrado diferencias entre los individuos con fenotipo bipolar episódico clásico y los que muestran irritabilidad crónica y arrebatos de genio, encontrando que la irritabilidad de los jóvenes no predijo el TAB en el seguimiento, mientras que aquellos con TAB clásico, incluido un curso episódico y un estado de ánimo exaltado, tuvieron hasta 50 veces más posibilidades de desarrollar un episodio maníaco que aquellos con irritabilidad crónica en un seguimiento de tres años.

De acuerdo a lo anterior hay pruebas definitivas de una entidad bien confinada caracterizada por un estado de ánimo exaltado y / o irritable episódico y síntomas asociados bien definidos que pueden diagnosticarse como TAB y debe ser identificada claramente y tratada adecuadamente debido a una alta probabilidad de malos resultados a largo plazo. Inversamente los pacientes identificados con irritabilidad crónica no deben tratarse como si presentaran una manifestación de desarrollo de TAB (23).

Para llegar a una diferenciación entre el TAB y la DMDD inicialmente se propuso el diagnóstico de desregulación severa del estado del ánimo (SMD por sus siglas en inglés) donde este último se caracterizaba por estados anormales de ánimo (ira o tristeza, al menos la mitad del día, casi todos los días), arrebatos de mal genio frecuentes (tres veces por semana) y síntomas de hiperarousal (tres o más), los síntomas debían causar un deterioro grave en un entorno (es decir, el hogar, la escuela, los compañeros) y un deterioro leve en un segundo entorno, comenzar antes de los 12 años de edad y estar presentes durante al menos 12 meses, sin períodos sin síntomas que excedan los 2 meses. Posteriormente el DSM-5 excluye el criterio de hiperarousal de SMD, ya que se superponía con los síntomas del TDAH y propone una nueva categoría de diagnóstico llamada DMDD (24).

Según lo planteado por Krieger et al. (24) independientemente del tipo de irritabilidad, cuando esta es el sínto-

Todos los derechos reservados

ma principal, la evaluación clínica de un niño siempre debe comenzar con una investigación activa de la episodicidad, realizándose las siguientes preguntas: ¿Es posible determinar cuándo comenzaron los síntomas?, ¿Ha habido cambios significativos en relación con el comportamiento habitual de referencia del niño?, ¿Ocurrieron los cambios en respuesta a los eventos de la vida?, ¿Han ocurrido síntomas asociados junto con irritabilidad?, ¿Es posible distinguir un episodio claro de estado de ánimo irritable y sus síntomas asociados?. En el caso de la episodicidad, debe llevarse a cabo la evaluación adecuada para TAB. Por el contrario, si la irritabilidad se considera crónica, la investigación clínica debe dirigirse hacia diagnósticos basados en la desregulación emocional, considerando DMDD si se describe al niño como siempre irritable y enojado, es difícil determinar cuándo comenzaron los síntomas (probablemente en la etapa temprana de la vida) y los arrebatos de genio ocurren con frecuencia. Es importante evaluar los eventos desencadenantes, la duración y la intensidad de los arrebatos, así como los entornos donde ocurren normalmente (en casa, con la familia y los compañeros). Los niños con DMDD presentan un estado de ánimo irritable o enojado entre los arrebatos, caracterizado por ser sensibles a la frustración del día a día y los cambios comunes.

IRRITABILIDAD EN TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD LÍMITE:

Cuando hablamos de trastorno de personalidad límite (TPL) nos referimos a un síndrome psiquiátrico caracterizado por desregulación emocional, impulsividad, comportamientos de riesgo, *irritabilidad*, sentimientos de vacío, autolesiones y miedo al abandono, así como relaciones interpersonales inestables (25). Según Levy (26), se define como un problema psiquiátrico altamente prevalente, crónico y debilitante caracterizado por un patrón de relaciones interpersonales caóticas y contraproducentes, labilidad emocional, control deficiente de impulsos, *arrebatos de ira*, intentos de suicidio frecuentes y automutilación.

En las definiciones mencionadas anteriormente vemos cómo la irritabilidad y los arrebatos de ira son síntomas centrales, siendo valioso clarificar que estos y sus otros síntomas asociados pueden mejorar con el tiempo, incluso sin terapia, aunque el funcionamiento social y los trastornos en las relaciones interpersonales cercanas a menudo persisten (25). Los estudios de seguimiento muestran que el 74% remite después de 6 años y el 88% después de 10 (27,28), cuestionando la idea de que es una condición crónica y sin remisión (29). Hay dos clusters de síntomas: uno que se caracteriza por enfado y sentimientos de abandono, que tiende a ser estable o persistente, mientras que el otro caracterizado por autolesiones e intentos de suicidio es inestable o menos persistente (29). Es importante destacar que en la mayoría de casos la remisión significa una reducción en el número de síntomas por debajo de los requeridos para el diagnóstico y no necesariamente la resolución completa del trastorno (30). Las tasas de prevalencia son similares entre hombres y mujeres en la población general, los estudios indican tasas más altas entre adolescentes y mujeres jóvenes en entornos clínicos y forenses, y mayor angustia y deterioro en mujeres con TPL en comparación con sus homólogos masculinos. Además, las investigacio-

 Todos los derechos reservados

nes han demostrado que los síntomas alcanzan su punto máximo durante la mitad de la adolescencia, entre los 14 y los 17 años (31). La investigación sobre las manifestaciones y características tempranas de los síntomas de TPL durante la mitad de la adolescencia, especialmente en las niñas, es, por lo tanto, crítica en el esfuerzo por desarrollar estrategias de prevención y tratamiento dirigidas (32). Este trastorno no sólo es común en las poblaciones psiquiátricas sino que también es más prevalente en la comunidad general de lo que se pensaba anteriormente, por lo cual representa un importante problema de salud pública (25). Los datos en niños y adolescentes son escasos y las muestras mucho más pequeñas (29), esto se podría explicar por el hecho de que aunque la mayoría de los autores están de acuerdo en que los trastornos de la personalidad adulta podrían iniciar en la adolescencia e incluso para algunos en la niñez, no hay un consenso respecto a la legitimidad del uso de esta nomenclatura en estas edades, sin embargo, el uso del término trastorno del desarrollo de la personalidad nos permite precisar que éste está perturbado y que de continuar así cristalizará en un trastorno específico de la personalidad en el adulto (33).

La causa del TPL es desconocida, sin embargo, en la literatura médica existen varias hipótesis que intentan darle una explicación a este trastorno, dentro de las teorías más aceptadas están las psicógenas, siguiendo planteamientos psicoanalíticos (29). Una de las primeras explicaciones se basó en la teoría de las relaciones objetales, defendida por Otto Kernberg (29,34), para referirse a los sujetos con TPL este autor prefiere el término organización fronteriza al de estados fronterizos, ya que no se trata de un estado transitorio entre neurosis y psicosis, ni de una organización lábil, sino de un tipo de estructura, que estaría caracterizada por manifestaciones inespecíficas de debilidad del yo, desplazamiento hacia el proceso primario, operaciones defensivas primitivas, en las que el sujeto se halla incapacitado para sintetizar las introyecciones e identificaciones tanto positivas como negativas (34). Por identificación proyectiva, se coloca en un objeto externo los aspectos intolerables de sí, y esto perturba profundamente la relación con el otro, al tiempo que impide la integración del yo, y se produce una gran intolerancia a la ansiedad, con la consecuente ausencia de control de los impulsos. La amenaza constante de vivencias traumáticas, de pérdida del sentimiento de identidad y de continuidad, obliga al sujeto a permanecer en un estado de alerta constante (35). Como vemos, no se trata de la tramitación de un conflicto, sino de la presencia de un déficit en esa tramitación (36). Siguiendo con la aproximación psicoanalítica si el problema es el límite entre el yo y el no-yo, si siempre el objeto está demasiado cerca o demasiado lejos, es porque el individuo con TPL vive toda relación con el otro como una relación que es potencialmente o bien de invasión, o bien de abandono. Toda experiencia con el otro puede ser vivida como una experiencia que ataca al sentimiento de sí. Pero al mismo tiempo toda experiencia de soledad es devastadora (35).

Más recientemente la teoría del apego de John Bowlby aportó mayor conocimiento de los posibles mecanismos subyacentes al TPL (37). Bowly (38) define la conducta de apego como una propensión instintiva, mostrada por los humanos y otras especies superio-

Todos los derechos reservados

res, a buscar seguridad en la cercanía a un individuo específico percibido como protector, en situaciones donde se dispara el miedo u otros sentimientos asociados con la percepción de vulnerabilidad (39). Muchos autores han recurrido a esta teoría para explicar la patología límite (40). Gunderson (41) propone que la intolerancia a la soledad estaba en el núcleo de este trastorno y que la imposibilidad de las personas con este diagnóstico de invocar una "introyección tranquilizante" era la consecuencia de los fracasos tempranos del apego, este autor describe patrones típicos de disfunción límite en relación con las reacciones exageradas de un niño con un apego inseguro, como por ejemplo: aferrarse a otras personas, miedo por las necesidades de dependencia, terror al abandono y monitorización constante de la proximidad del cuidador y explica, que la necesidad de "comprobar la cercanía de otros y la tendencia a establecer contacto mediante demandas de atención y peticiones de ayuda", están relacionadas con el apego ambivalente y/o preocupado (39). Diversos estudios han encontrado sistemáticamente que los rasgos de personalidad de límite se correlacionan de manera significativamente negativa con el apego seguro y se correlacionan de manera significativamente positiva con el apego evitativo temeroso como con el apego preocupado (26).

Otras perspectivas como las planteadas por Linehan (42), buscan explicar la etiología del TPL enfatizando que éste es un trastorno de desregulación emocional, y surge de transacciones entre individuos con vulnerabilidades biológicas e influencias ambientales específicas. Como consecuencia, los individuos con TPL tienen mayor sensibilidad emocional, incapacidad para regular respuestas emocionales intensas, y retorno lento a la línea de base emocional, desde esta mirada el constructo de la emoción y de su regulación es muy amplio e incluye procesos cognitivos relacionados con las emociones, procesos bioquímicos y fisiológicos, reacciones faciales y musculares, impulsos de acción y acciones relacionadas con la emoción. La desregulación de la emoción posteriormente conduce a patrones de respuesta disfuncionales durante eventos emocionalmente desafiantes (43). Linehan (42) sugirió además la existencia de sustratos biológicos de desregulación emocional como la disfunción límbica, también propone que el desarrollo del TPL se produce dentro de un contexto de desarrollo invalidante caracterizado por la intolerancia hacia la expresión de experiencias emocionales privadas, especialmente las emociones que no son compatibles con eventos observables. Además, aunque los entornos de invalidación refuerzan de manera intermitente las expresiones extremas de la emoción, al mismo tiempo comunican al niño que tales demostraciones emocionales son injustificadas y que las emociones deben abordarse internamente y sin el apoyo de los padres. En consecuencia, el niño no aprende a comprender, etiquetar, regular o tolerar las respuestas emocionales y, en cambio, aprende a oscilar entre la inhibición emocional y la extrema labilidad emocional (43).

Las teorías cognitivas también han intentado explicar la etiología del TPL resaltando los patrones de pensamiento disfuncionales aprendidos en la niñez, los cuales se mantienen en la adultez (29, 44).

En resumen, todas estas teorías ponen

 Todos los derechos reservados

el acento en la importancia del desarrollo emocional del individuo, marcado por traumas y déficits emocionales, que subsiguen al fracaso en la adaptación del entorno a las necesidades del infante (29).

En cuanto a la relación de TPL y la irritabilidad e ira, investigadores han sugerido que individuos con este trastorno tienen dificultades particulares para regular la vergüenza y las emociones relacionadas con la ira (42,45,46), emociones que estarían relacionadas de manera clínicamente relevante. La propensión a la vergüenza y la ira intensa se asocian con resultados deficientes y mayor probabilidad de autolesiones futuras e intentos de suicidio en adultos con TPL. (47-50).

Las emociones relacionadas con la ira, incluida la irritabilidad y la hostilidad, son componentes centrales de la desregulación de la emoción en el TPL y pueden servir como precursores del desarrollo del trastorno (43,51,52). Las investigaciones sugieren que la ira incontrolada y la inestabilidad afectiva son los criterios más predictivos para distinguir entre adolescentes con y sin diagnóstico de TPL (53). Además, se ha encontrado que adolescentes hospitalizados con TPL reportan mayor suicidalidad y niveles más altos de enojo, agresión e impulsividad que aquellos con trastorno depresivo mayor (54). La ira inapropiada e intensa o dificultades para controlar la ira en individuos con TPL pueden ser vistas como respuestas impredecibles, como cambios bruscos de humor o repentinas explosiones emocionales que pueden ser verbales, físicas o combinadas alternando entre el tipo de explosión (55). La persona puede dar la impresión de que está totalmente fuera de control, actuando por impulsos y sin importarle las consecuencias de su conducta. Cuando se enfadan con alguien, es como si ese alguien pasara de ser una persona con sentimientos a convertirse en el objeto de su odio y la causa de su malestar, es decir, en el enemigo. En muchas ocasiones lo que ocurre es que una emoción primaria como el miedo por ejemplo se convierte en una emoción secundaria como la vergüenza por haber sentido miedo y al no tener recursos más adaptativos, acaban utilizando mecanismos de defensa en muchos casos de forma inconsciente. A veces, detrás de estas reacciones "incomprensibles" se puede encontrar temor al abandono, búsqueda de aceptación o de interés y en ocasiones dificultades para relacionarse de manera satisfactoria con los demás. Las expresiones de ira suelen ir seguidas de pena, remordimientos y culpabilidad y contribuyen al sentimiento que tienen de considerarse malos. Cabe destacar que el enfado interfiere con la lógica pero es más llevadero que el miedo; les hace sentir menos vulnerables (55 p15). Considerando lo anterior tomando en cuenta las investigaciones de Schoenleber & Berenbaum (56), podriamos plantear que la ira exteriorizada es una de varias estrategias no adaptativas para evitar o desviar la vergüenza intensa, y que los individuos con síntomas de TPL pueden convertir la vergüenza instantáneamente en afectos relacionados con la ira debido a su tendencia a la aversión a la vergüenza, es decir, experimentando la vergüenza como intolerable. Por lo tanto, la ira puede coexistir con vergüenza entre individuos con TPL, tal vez como un intento de defensa para desviar la atención del yo avergonzado y culpar directamente a los demás (57). En cuanto a la vergüenza es relevante anotar que se caracteriza por la sensación de que uno

Todos los derechos reservados

es inherentemente una persona mala o defectuosa (58), lo cual implica una evaluación negativa general y global de todo el yo, estando estrechamente alineada con el autoconcepto y las autorepresentaciones negativas reportadas en individuos con TPL (59,60). Diversas investigaciones sugieren que la vergüenza se puede distinguir de la culpa, siendo esta última una emoción relacionada pero diferente caracterizada por sentirse mal por acciones o comportamientos específicos que son inconsistentes con los valores morales (58), ambas implican autoevaluaciones negativas y se les denomina *emociones autoconscientes*, pero varios estudios han demostrado que la vergüenza está más fuertemente asociada con conductas de mala adaptación y psicopatología que con la culpa (61-63). De hecho, muchos estudios han demostrado que la culpa no está relacionada o incluso está inversamente relacionada con las conductas problemáticas después de controlar la vergüenza (64-67). En relación a la vergüenza y el enojo los psicólogos sociales han escrito extensamente sobre el potencial de la vergüenza para evocar tanto la ira como la agresión.(65,68,69). En varias muestras a lo largo de etapas del desarrollo desde la niñez hasta la edad adulta, se ha demostrado que la vergüenza genera respuestas conductuales hostiles y agresivas (70,71,72), mientras que la culpa se ha asociado con respuestas constructivas a la ira, tales como las reevaluaciones cognitivas y las acciones correctivas no hostiles (73).

Por lo anterior es importante que al evaluar adolescentes con riesgo de desarrollar TPL sean examinadas las emociones relacionadas con la ira, ya que estas dificultades se encuentran entre las características más tempranas relacionadas con TPL y son pronósticos de malos resultados a largo plazo (67).

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

A medida que los niños se desarrollan, el aprendizaje instrumental sobre recompensas y amenazas les permite adaptar su comportamiento para que respondan de manera más apropiada a los estímulos ambientales. Con respecto a la irritabilidad, las diferentes fases del desarrollo están asociadas con presentaciones únicas de los síntomas y umbrales para la psicopatología como por ejemplo, el umbral para la irritabilidad patológica difiere entre los preescolares y los adolescentes (2). En cuanto al cerebro adolescente este tiene características particulares que lo hacen vulnerable, y gracias a múltiples avances en las técnicas de neuroimagen hemos logrado su mejor conocimiento, lo que nos ha permitido entender algunas conductas problemáticas propias de esta etapa evolutiva. Las investigaciones que han usado técnicas de resonancia magnética funcional informan cambios importantes que afectan fundamentalmente a la corteza prefrontal (por ejemplo: menor desarrollo), otros cambios afectan al circuito básico de amenaza y de recompensa. Los cambios hormonales de la pubertad podrían estar relacionados con la excitabilidad de estos circuitos cerebrales, lo que hace que los primeros años de la adolescencia sean los de mayor riesgo para la aparición de conductas relacionadas con déficits en la autorregulación, ya que en esta etapa coinciden la mayor excitabilidad con el menor desarrollo prefrontal (74).

La corteza prefrontal, continúa desarrollándose en la adolescencia e inclu-

 Todos los derechos reservados

so durante la adultez temprana. En la zona prefrontal la sustancia gris aumenta hasta los 11 años en las niñas y hasta los 12 en los niños para disminuir después, lo que sin duda refleja el establecimiento de nuevas sinapsis en esa zona en la etapa inmediatamente anterior a la pubertad y su posterior recorte (75,76).

La mejora progresiva que tiene lugar durante la segunda década de la vida en la conexión entre la corteza órbitofrontal y algunas estructuras límbicas como la amígdala, el hipocampo y el núcleo caudado, conlleva a un importante avance en el control cognitivo y en la inhibición de emociones y conductas, con la consiguiente disminución de la impulsividad propia de la adolescencia temprana (74 p3,77,78). En el adolescente, la desconexión entre estas áreas cerebrales se manifiesta en respuestas más disociadas, por lo tanto, en aquellas ocasiones en las que sería conveniente una respuesta racional, pueden actuar de forma impulsiva y emocional (79). Sin embargo, en situaciones de mucho riesgo en que una respuesta inmediata de evitación o huida sería más eficaz, se demoran en razonamientos exactos que impiden una rápida actuación (80).

El modelo triádico propuesto por Ernst et al. (81), nos ofrece una explicación muy interesante del comportamiento adolescente, de acuerdo con éste la conducta se basa en el equilibrio entre tres sistemas cerebrales que trabajan de forma conjunta: el aproximativo de recompensa, el evitativo y el regulatorio. El aproximativo, incluye el estriado ventral (especialmente el núcleo accumbens), origina las conductas aproximativas. En cambio, el sistema evitativo incluye la amígdala e impulsa al sujeto a evitar las situaciones amenazantes o dolorosas. Por último, el sistema regulatorio, integra las áreas medial y ventral de la corteza prefrontal y juega un papel de arbitraje entre esas dos influencias opuestas. Por lo anterior según Ernst, la toma de decisiones por parte de los adolescentes estaría sesgada como consecuencia de un sistema aproximativo fortalecido y unos sistemas evitativo y regulatorio debilitados o inmaduros. Cuando nos referimos al estudio de las manifestaciones relacionadas con la irritabilidad es importante destacar que la agresividad ha sido un tema relevante, ya que, en los seres humanos, la irritabilidad puede implicar una expresión aberrante de la respuesta normativa a la amenaza, denominada agresión reactiva (3). Las amenazas son motivadores intrínsecos del comportamiento conservador en todas las especies (82,83) y también son estímulos que ponen en peligro la seguridad. Las características de un estímulo amenazador en una situación dada, como su inminencia, conducen las respuestas neuronales y de comportamiento. Mientras que una amenaza distal produce miedo al responder, una amenaza inminente produce ira o un comportamiento activo con el estímulo de amenaza en un intento de neutralizarlo (82,84,85).

En comparación con los niños sanos, los jóvenes irritables tienden a orientarse a los estímulos amenazadores en el ambiente y es más probable que interpreten los estímulos ambiguos como amenazadores (3); esta interpretación puede elevar el riesgo de ira y agresión (86). Diversos estudios con técnicas de neuroimagen relacionados con la agresividad reactiva indican que en esta participa el circuito cerebral evitativo o de amenaza (amígdala, hi-

Todos los derechos reservados

potálamo y sustancia gris periacueductal), encontrándose que, en adolescentes con trastorno disocial o trastorno negativista desafiante, con altas tasas de agresividad reactiva, se observa una mayor activación de la amígdala ante imágenes negativas (87).

Los jóvenes con irritabilidad son particularmente propensos a experimentar una no recompensa frustrante debido a un procesamiento de recompensas aberrante relacionado con tres factores: el primero se refiere a que presentan dificultades en el aprendizaje instrumental. Es decir, en saber cuándo esperar recompensas y cómo ajustar su comportamiento para cambiar las contingencias de recompensa. En segundo lugar exhiben fallas en la inhibición de respuestas y en el procesamiento de errores de respuestas. En tercer lugar muestran respuestas neuronales y de comportamiento especialmente marcadas para recompensar la recepción y la omisión (2). En términos generales la no recompensa frustrante implica el bloqueo de la capacidad para obtener una recompensa esperada (88).

En cuanto a la investigación sobre el aprendizaje de recompensas, se ha encontrado que los jóvenes con irritabilidad, muestran déficits en las asociaciones de respuesta de aprendizaje, modifican el comportamiento en función de la retroalimentación de los resultados y muestran un control inhibitorio. Tanto el error de predicción como el control inhibitorio son fundamentales para recompensar el aprendizaje; mientras que los sustratos neurales del error de predicción parecen involucrar principalmente al estriado, el control inhibitorio es más dependiente de las estructuras corticales. De acuerdo con esto, se ha demostrado que los circuitos corticales y subcorticales, incluyendo la corteza prefrontal, el cingulado y el estriado, son disfuncionales durante el aprendizaje de recompensa en jóvenes con irritabilidad severa y problemas de externalización (89,90).

Otros estudios han encontrado ademas deficiencias en el procesamiento de las emociones, reportando que los niños irritables tienden a interpretar las caras ambiguas como más hostiles que los niños no irritables (91). Los jóvenes irritables exhiben déficits generalizados en el etiquetado de las emociones faciales validadas positiva y negativamente. Además cometen más errores que los jóvenes sanos y necesitan información emocional más intensa para hacer las identificaciones correctas (92,93). De acuerdo con esto, los estudios han demostrado que, en comparación con los jóvenes no irritables, los jóvenes irritables muestran una modulación deficiente de la actividad de la amígdala en respuesta a emociones faciales cada vez más intensas, específicamente enojo y felicidad (94,95).

TRATAMIENTO

Como hemos visto a lo largo de esta revisión la irritabilidad es un síntoma bastante común, que se presentan en un gran número de patologías. En sus formas más severas puede implicar un deterioro significativo y genera un gran impacto en la salud pública. La investigación sobre su fisiopatología ha mostrado varias deficiencias neurobiológicas y de comportamiento centradas en la recompensa y procesamiento de amenazas.

En cuanto a la investigación sobre tratamiento, aún faltan estudios, y es importante especificar que aunque no

 Todos los derechos reservados

está completamente clarificado si la fisiopatología de la irritabilidad difiere de manera transdiagnóstica y en el contexto de los síntomas concurrentes, la evidencia preliminar sugiere que los correlatos neurales de la irritabilidad difieren en el contexto de la DMDD y el trastorno bipolar (95) y en los diferentes niveles de ansiedad (96). Por lo anterior se puede entender que muchos estudios no se han enfocado principalmente en la irritabilidad; en cambio, la irritabilidad a menudo se examina en el contexto de otros trastornos. Según Brotman et al. (2), los tratamientos podrían atacar la disfunción del procesamiento de la recompensa, con un enfoque en la corrección de los déficits en el contenido y el proceso de aprendizaje instrumental, y en la disminución de la sensibilidad para recompensar la omisión (97, 98). De hecho, estudios piloto sugieren que las intervenciones dirigidas a la respuesta aberrante a la amenaza pueden disminuir la irritabilidad (91). Las intervenciones farmacológicas, incluidos los estimulantes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antipsicóticos atípicos, han demostrado ser prometedores en el tratamiento de la agresión y la irritabilidad (2). Sin embargo, dados los efectos secundarios significativos y las posibles secuelas neurobiológicas de los medicamentos y el impacto del contexto ambiental en la irritabilidad, se necesitan tratamientos psicológicos efectivos (3). Se han realizado estudios con intervenciones cognitivas basadas en computadora, teniendo en cuenta la propensión de los jóvenes irritables a interpretar rostros y situaciones sociales como hostiles. En un ensayo realizado por Penton-Voak et al. (99), entrenaron a jóvenes irritables para informar una interpretación más positiva y menos hostil de las caras ambiguas. Esta intervención se asoció con disminución de la irritabilidad.

Sukhodolsky y Scahill (100) desarrollaron una terapia cognitivo conductual (TCC) manualizada para la ira y la agresión en niños que enfatiza las habilidades de resolución de problemas sociales. Si bien su enfoque está en el tratamiento individual con el niño, también hay algunas sesiones enfocadas en los padres (101). Estos investigadores predicen que una reducción en la agresión reactiva después de la TCC se asociará con una disminución de la activación de la amígdala y un aumento de la activación cortical prefrontal ventral y ventromedial dorsal anterior durante la frustración (102). Además, Waxmonsky et al. (103) recientemente desarrolló una psicoterapia de padres e hijos para mejorar la capacidad de los niños irritables de evaluar las posibles consecuencias de su comportamiento antes de responder a situaciones sociales y por lo tanto, seleccionar comportamientos más adaptativos.

Dadas las anomalías en el procesamiento de amenazas en jóvenes irritables, la superposición fisiopatológica de la irritabilidad con la ansiedad y la eficacia de las técnicas de exposición en el tratamiento de la ansiedad, otro nuevo tratamiento para la irritabilidad probaría si la exposición a contextos frustrantes puede ser una intervención efectiva para la irritabilidad (2).

En el tratamiento de los trastornos de ansiedad, las técnicas de exposición se utilizan para extinguir las respuestas de miedo. Estas técnicas ayudan a los pacientes a enfrentar y tolerar gradualmente los estímulos que perciben como amenazadores. En niños y adolescentes con irritabilidad, la ex-

Todos los derechos reservados

posición puede incluir estímulos o situaciones que evocan frustración, ira y arrebatos de genio. La exposición a la irritabilidad en los jóvenes aún no se ha probado y probablemente conlleve desafíos clínicos complejos para evocar con seguridad la ira en pacientes irritables. Es de destacar que, si bien algunos han cuestionado los fundamentos y la eficacia de estas técnicas, un trabajo piloto en pequeñas muestras de adultos es prometedor (104).

Considerando la irritabilidad en TPL la implementación de terapias destinadas a detectar vergüenza como un conductor principal de las emociones relacionadas con la ira y, podría ser un objetivo clínico importante en el tratamiento de la ira y la agresión en las personas con TPL (67). Además la validación precisa de experiencias de vergüenza subyacente puede ayudar a mitigar los efectos de enojo y permitir la introducción de formas más adaptativas de hacer frente a la vergüenza. Las intervenciones clínicas que están diseñadas para abordar la vergüenza, como la terapia centrada en la compasión (105), los elementos de la terapia dialéctica y algunos enfoques relacionales o de relaciones de objeto (106), pueden ser particularmente útiles para reducir la intensidad de vergüenza y reacciones inadaptadas a las experiencias de vergüenza, incluida la ira y la agresión dirigidas a uno mismo u otros (107).

Finalmente técnicas basadas en Minfulness han mostrado buenos resultados en adultos para el manejo de la irritabilidad, tal como se muestra en un estudio realizado por Economides et al. (108), el entrenamiento de atención plena, que implica observar pensamientos y sentimientos sin juzgar o reaccionar, mejora los aspectos del bienestar psicosocial cuando se realiza a través de programas de entrenamiento en persona, como la reducción de estrés basada en la atención plena (MBSR) y la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT). En este estudio, con ayuda de medios digitales meditadores novatos, se asignaron al azar a un programa introductorio de meditación de atención plena o a un control de audiolibros psicoeducativo, con una introducción a los conceptos de atención plena y meditación. Las intervenciones se realizaron a través de la misma aplicación de atención plena, se combinaron en una serie de criterios y se presentaron a los participantes como programas de bienestar. La irritabilidad y dos componentes distintos del estrés se midieron inmediatamente antes y después de cada intervención en una cohorte de adultos sanos. Si bien ambas intervenciones fueron efectivas para reducir el estrés asociado con la vulnerabilidad personal, solo la intervención de atención plena tuvo un impacto positivo significativo en la irritabilidad, el afecto y el estrés resultante de la presión externa.

Seguramente se obtendrían resultados prometedores si este tipo de estudios se realizara en niños y adolescentes con irritabilidad, ya que en una revisión crítica de ocho estudios de investigación empírica que implementaron intervenciones basadas en yoga y atención plena para niños con TEA observaron que hubo mejoría en una variedad de comportamientos prosociales y reducciones en los comportamientos agresivos, irritabilidad, letargo, abstinencia social y falta de cumplimiento (109).

CONCLUSIÓN

A partir de la revisión realizada se

 Todos los derechos reservados

puede concluir que la irritabilidad es un síntoma presente en un gran número de patologías y es un motivo de consulta frecuente en los servicios de psiquiatría infanto juvenil, lo que hace que su investigación a profundidad sea un tema apremiante para la salud pública, a pesar de esto, no contamos con sistemas de medida y diferenciación suficientes. Para evaluar la irritabilidad es necesario considerar que es una emoción normal humana y que tiene manifestaciones típicas en el desarrollo. Sin embargo puede existir de forma patológica, es por esto que dentro de su evaluación, debemos explorar múltiples variables incluyendo, la edad, el sexo, antecedentes médicos y familiares, explorando a profundidad el contexto familiar en especial cómo ha sido el manejo de las emociones y si éste ha sido invalidante o no. También es importante siempre distinguir si la irritabilidad es crónica o episódica y saber cuál es el estado basal de nuestro paciente en ausencia de arrebatos de ira, ya que esto nos orientara hacia patologías especificas como la DMDD o TAB. Es importante además considerar, que los pacientes con irritabilidad pueden desarrollar trastornos internalizantes o externalizantes a largo plazo o que la irritabilidad e ira pueden estar enmascarando otras emociones, como la culpa y la vergüenza. Esta última puede ser menos notoria y pasar desapercibida ocultándose en el contexto de un comportamiento hostil. En pacientes con TPL o que cursen con otros trastornos de salud mental, identificar la vergüenza puede ser un aspecto clave para la realización de intervenciones enfocadas en evitar o disminuir el enojo y la agresividad, introduciendo formas más adaptativas de enfrentar esta emoción. Gracias a los avances en la investigación se han podido identificar dos conceptos que explican las manifestaciones patológicas de irritabilidad. Estos son: la no recompensa frustrante y la amenaza, teniendo esto en cuenta es importante que las intervenciones terapéuticas sean dirigidas hacia estas construcciones fisiopatológicas. Es relevante seguir realizando estudios relacionados con irritabilidad y su asociación con otras patologías, teniendo presente que en sus formas más severas puede conducir a numerosas consecuencias negativas.

Para finalizar, con relación al tratamiento, en general hemos visto que se maneja la irritabilidad como un síntoma dentro de distintas patologías, observándose una variable disminución en su intensidad en respuesta a distintos psicofármacos. Si nos enfocamos en el manejo de la irritabilidad como manifestación clínica, vemos que la evidencia hace referencia a la terapia cognitiva conductual, especialmente la intervención de los padres, pero hacen falta estudios en nuestra poblacion para corroborar su efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. González D, Cernuda J, Alonso F, Beltrán P, Aparicio V. Transdiagnóstico: origen e implicaciones en los cuidados de salud mental [Internet]. Revistaaen.es. 2018 [citado 5 de Mayo 2019]; 38(133): 145-66. Recuperado a partir de: http://revistaaen.es/index.php/aen/article/viewFile/17038/16908
2. Brotman M, Kircanski K, Stringaris A, Pine D, Leibenluft E. Irritability in youths: a translational model. Am. J. Psychiatry. 2017;174(6):520-32.
3. Brotman M, Kircanski K, Leibenluft E. Irritability in Children and

Todos los derechos reservados

Adolescents. Annu. Rev. Clin. Psychol.2017;13(1): 317-41.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed. [Internet]. Washington, DC; 2013. Recuperado a partir de: https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596
5. Avenevoli S, Blader J, Leibenluft E. Irritability in Youth: An Update. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;54(11): 881-3.
6. Stringaris A, Cohen P, Pine D, Leibenluft E. Adult outcomes of youth irritability: A 20-year prospective community-based study. Am J Psychiatry. 2009;166(9):1048–54.
7. Busto Garrido, M. La irritabilidad como síntoma en psiquiatría infanto-juvenil [tesis doctoral en Internet]. [Málaga]: Universidad de Málaga; 2017 [citado 5 de Mayo de 2019]. Recuperado a partir de: https://bit.ly/2vF8Jy0
8. Birmaher B, Ryan N, Williamson D, Brent D, Kaufman J, Dahl R, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.1996;35(11):1427-39.
9. Stringaris A, Taylor E. Disruptive Mood. Irritability in children and adolescents. Nueva York: Oxford University Press; 2015.
10. Wakschlag L, Henry D, Tolan P, Carter A, Burns J, Briggs-Gowan M. Putting theory to the test: modeling a multidimensional, developmentally-based approach to preschool disruptive behavior. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012;51(6):593-604.
11. Hameed U, Dellasega C. Irritability in Pediatric Patients: Normal or Not? [Internet]. Prim Care Companion CNS Disord. 2016 [citado 5 de Mayo 2019]; 18 (2). Recuperado a partir de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956414/
12. Mulraney M, Melvin G, Tonge B. Brief report: can irritability act as a marker of psychopathology?. J Adolesc. 2014;37(4):419-23.
13. Pickles A, Aglan A, Collishaw S, Messer J, Rutter M, Maughan B. Predictors of suicidality across the life span: the Isle of Wight study. Psychol Med. 2010; 40(9):1453-66.
14. Stringaris A, Goodman R. Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviours have distinct predictions. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2009; 48(4): 404 -12.
15. Stringaris A, Goodman R, Ferdinando S, Razdan V, Muhrer, E, Leibenluft, E, et al. The Affective Reactivity Index: a concise irritability scale for clinical and research settings. J Child Psychol Psychiatry. 2012;53(11):1109-17.
16. Biederman J, Klein R, Pine D, Klein D. Resolved: Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1998; 37(10):1091–96.
17. Leibenluft E, Charney D, Towbin K, Bhangoo R, Pine D. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. Am. J. Psychiatry. 2003;160(3):430–37.
18. Blader J, Carlson G. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004. Biol. Psychiatry. 2007; 62(2): 107–14.
19. Leibenluft E, Cohen P, Gorrindo T, Brook J, Pine D. Chronic versus episodic irritability in youth: a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associa-

 Todos los derechos reservados

tions. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006;16(4):456- 66.
20. Bhangoo R, Dell M, Towbin K, Myers F, Lowe C, Pine D, Leibenluft E. Clinical correlates of episodicity in juvenile mania. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003;13(4):507-14.
21. Vidal-Ribas P, Brotman M, Valdivieso I, Leibenluft E, Stringaris A. The Status of Irritability in Psychiatry: A Conceptual and Quantitative Review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016; 55(7):556-70.
22. Stringaris A, Baroni A, Haimm C, Brotman M, Lowe C, Myers F, et al. Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010;49(4):397-405.
23. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. Am J Psychiatry. 2009;166(7):795-804.
24. Krieger F, Leibenluft E, Stringaris A, Polanczyk G. Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. Braz J Psychiatry. 2013;35(0 1): S32–S39.
25. Brüne M. Borderline Personality Disorder: Why 'fast and furious'?. Evol Med Public Health. 2016;28;2016(1):52-66.
26. Levy K. The implications of attachment theory and research for understanding borderline personality disorder. Dev Psychopathol. 2005;17(4):959-86.
27. Zanarini M, Frankenburg F, Hennen J, et al. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. Am J Psychiatry. 2003;160(2):274-83.
28. Zanarini M, Frankenburg F, Hennen J, et al. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. Am J Psychiatry. 2006;163:827-832.
29. Cailhol L, Gicquel L, Raynaud J. Trastorno de personalidad límite en adolescentes [Internet]. Iacapap.org. 2018 [citado 5 de Mayo 2019]. Recuperado a partir de: http://iacapap.org/wp-content/uploads/H.4-TLP-Borderline-Spanish-2018.pdf
30. Shea M, Stout R, Gunderson J, et al. Short-term diagnostic stability of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders. Am J Psychiatry. 2002;159(12):2036-41.
31. Bornovalova M, Hicks B, Iacono W, McGue M. Stability, change, and heritability of borderline personality disorder traits from adolescence to adulthood: A longitudinal twin study. Dev Psychopathol. 2009;21(4):1335–53.
32. Chanen A, McCutcheon L. Prevention and early intervention for borderline personality disorder: Current status and recent evidence. Br J Psychiatry. 2013; 202(S54), S24-S29.
33. Almonte C. Trastorno del desarrollo de la personalidad en niños y adolescentes [Internet].Boletín especial Revista SOPNIA. 2003[citado 5 de Mayo 2019];11-13.Recuperado a partir de: https://www.sopnia.com/boletines/Rev%20SOPNIA%20Nov%202003.pdf
34. Kernberg, O. Desórdenes fronterizos y narcisismo patológico. Ed.

Paidos, Buenos Aires. 1985.
35. Hornstein L. Intersubjetividad y clínica. Buenos Aires, Ed. Paidós, 2003.
36. Slucki D, Wikinski M. Una aproximación psicoanalítica a las personalidades límite. VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat. 2004;15(58): 274-79.
37. Bateman A, Fonagy P. Psychotherapy for Borderline Personality Disorder. New York, NY: Oxford University Press. 2004.
38. Bowlby, J. A secure base: Parent-child attachment and healthy human development. New York: Basic Books.1988.
39. Mosquera D, González A. Del apego temprano a los síntomas del trastorno límite de personalidad [Internet]. Revista Digital de Medicina Psicosomática y Psicoterapia. 2013 [citado 5 de Mayo 2019]; 3(3): 1-35. Recuperado a partir de: http://www.psicociencias.com/pdf_noticias/Apego_y_TLP.pdf
40. Bateman A, Fonagy P. Psychotherapy for Borderline Personaliy Disorder: Mentalization Based Treatment. Oxford University Press. 2004.
41. Gunderson J. The borderline patient's intolerance of aloneness: insecure attachments and therapist availability. Am J Psychiatry.1996;153(6):752-8.
42. Linehan M. Cognitive–behavioral treatment of borderline personality disorder. New York: Guilford Press; 1993.
43. Crowell S, Beauchaine T, Linehan M. A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending Linehan's theory. Psychol Bull. 2009;135(3):495-510.
44. Young J. Cognitive terapy for Personality Disorders: A Schema-Focused Approach. Sarasota, FL: Professional Resource Press. 1999.
45. Berenson K, Downey G, Rafiaeli E, Coifman K, Paquin N. The rejection-rage contingency in borderline personality disorder. J Abnorm Psychol. 2011;120(3):681–90.
46. Gratz K, Rosenthal M, Tull M, Lejuez C, Gunderson J. An experimental investigation of emotional reactivity and delayed emotional recovery in borderline personality disorder: The role of shame. Compr Psychiatry. 2010;51(3):272–85.
47. 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):815-22.
48. Brodsky B, Groves S, Oquendo M, Mann J, Stanley B. Interpersonal precipitants and suicide attempts in borderline personality disorder. Suicide Life Threat Behav. 2006;36(3):313–22.
49. Rusch N, Schiel S, Corrigan P, Leihener F, Jacob G, Olschewski M, Bohus M. Predictors of dropout from inpatient dialectical behavior therapy among women with borderline personality disorder. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2008;39(4):497–503.
50. Welch S, Linehan M. High-risk situations associated with parasuicide and drug use in borderline personality disorder. J Pers Disord. 2002;16(6):561–69
51. Carlotta D, Borroni S, Maffei C, Fossati A. On the relationship between retrospective childhood adhd symptoms and adult bpd features: The mediating role of action-oriented personality traits. Compr Psychiatry. 2013;54(7):943–52.

 Todos los derechos reservados

52. Stepp S, Burke J, Hipwell A, Loeber R. Trajectories of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder symptoms as precursors of borderline personality disorder symptoms in adolescent girls. J Abnorm Child Psychol. 2012;40(1):7–20.
53. Becker D, Grilo C, Edell W, McGlashan T. Diagnostic efficiency of borderline personality disorder criteria in hospitalized adolescents: Comparison with hospitalized adults. Am J Psychiatry. 2002;159(12):2042–47.
54. Horesh N, Orbach I, Gothelf D, Efrati M, Apter A. Comparison of the suicidal behavior of adolescent inpatients with borderline personality disorder and major depression. J Nerv Ment Dis. 2003;191(9):582–88.
55. Mosquera D. Trastorno límite de la personalidad. Una aproximación conceptual a los criterios del DSM [Internet]. Revista Digital de Medicina Psicosomática y Psicoterapia. 2011 [citado 5 de Mayo 2019]; 1(1): 1-26. Recuperado a partir de: http://www.psicociencias.com/pdf_noticias/trastorno_limite_de_la_personalidad.pdf
56. Schoenleber M, Berenbaum H. Aversion and proneness to shame in self- and informant-reported personality disorder symptoms. Personal Disord. 2012;3(3):294-304.
57. Schoenleber M, Berenbaum H. Shame regulation in personality pathology. J Abnorm Psychol. 2012 May;121(2):433-46.
58. Lewis M. Self-conscious emotions: Embarrassment, pride, shame, and guilt. In: Lewis M, Haviland-Jones J, editors. Handbook of emotions. 2nd. New York, NY: Guilford; 2000. pp. 623–636.
59. Butler A, Brown G, Beck A, Grisham J. Assessment of dysfunctional beliefs in borderline personality disorder. Behav Res Ther. 2002;40(10):1231-40.
60. Jovev M, Jackson H. Early maladaptive schemas in personality disordered individuals. J Pers Disord. 2004;18(5):467–78.
61. Bennett D, Sullivan M, Lewis. Neglected children, shame-proneness, and depressive symptoms. Child Maltreat. 2010;15(4):305–14.
62. Fergus TA, Valentiner DP, McGrath PB, Jencius S. Shame- and guilt-proneness: Relationships with anxiety disorder symptoms in a clinical sample. J Anxiety Disord. 2010;24(8):811-5.
63. Tangney JP, Wagner P, Gramzow R. Proneness to shame, proneness to guilt, and psychopathology. J Abnorm Psychol. 1992;101(3):469-78.
64. Fergus T, Valentiner D, McGrath P, Jencius S. Shame- and guilt-proneness: Relationships with anxiety disorder symptoms in a clinical sample. J Anxiety Disord. 2010;24(8):811–15.
65. Tangney JP, Wagner P, Fletcher C, Gramzow R. Shamed into anger? The relation of shame and guilt to anger and self-reported aggression. J Pers Soc Psychol.1992; 62(4):669-75.
66. Tangney JP, Wagner P, Gramzow R. Proneness to shame, proneness to guilt, and psychopathology. J Abnorm Psychol. 1992;101(3):469-78.
67. Scott L, Stepp S, Hallquist M, Whalen D, Wright A, Pilkonis P. Daily shame and hostile irritability in adolescent girls with borderline personality disorder symptoms. Personal Disord. 2015 Jan;6(1):53-63.
68. Gilligan J. Violence: Reflections on

Todos los derechos reservados

a national epidemic. 1st Vintage Books. New York: Vintage Books; 1997.
69. Lutwak N, Panish J, Ferrari J, Razzino B. Shame and guilt and their relationship to positive expectations and anger expressiveness. Adolescence. 2001;36(144):641–53.
70. Bennett D, Sullivan M, Lewis M. Young children's adjustment as a function of maltreatment, shame, and anger. Child Maltreat. 2005;10(4):311–23.
71. Scheel C, Schneid E, Tuescher O, Lieb K, Tuschen-Caffier B, Jacob G. Effects of shame induction in borderline personality disorder. Cogn Ther Res (2013) 37:1160–68.
72. Thomaes S, Bushman B, Stegge H, Olthof T. Trumping shame by blasts of noise: narcissism, self-esteem, shame, and aggression in young adolescents. Child Dev. 2008;79(6):1792-801.
73. Tangney J, Wagner P, Hill-Barlow D, Marschall D, Gramzow R. Relation of shame and guilt to constructive versus destructive responses to anger across the lifespan. J Pers Soc Psychol.1996;70(4):797–809.
74. Oliva A, Antolín L. Changes in the adolescent brain and aggressive and risk-taking behaviours. Estudios de Psicología. 2010;31(1):53-66.
75. Giedd, J. The teen brain: Insights from neuroimaging. J Adolesc Health. 2008;42(4):335-43.
76. Giedd J, Blumenthal J, Jeffries N, Castellanos F, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci.1999;2(10):861-3.
77. Goldberg E. The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind. Nueva York: Oxford University Press. 2001.
78. Weinberger D, Elvevag B, Giedd J. The adolescent brain: A work in progress. Washington, DC: National Campaign to Prevent Teen Pregnancy. 2005.
79. Eshel N, Nelson E, Blair R, Pine D, Ernst M. Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. Neuropsychologia. 2007;45(6):1270-9.
80. Baird A, Fugelsang J. The emergence of consequential thought: evidence from neuroscience. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004;359(1451):1797-804.
81. Ernst M, Pine D, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. Psychol Med. 2006;36(3):299-312.
82. Fanselow M. Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. Psychon Bull Rev. 1994;1(4):429–38.
83. LeDoux J, Pine D. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: a two-system framework. Am. J. Psychiatry. 2016; 173(11):1083–93.
84. Carver C, Harmon-Jones E. Anger is an approach-related affect: evidence and implications. Psychol Bull. 2009;135(2):183–204.
85. Blair R. Psychopathy, frustration, and reactive aggression: the role of ventromedial prefrontal cortex. Brit J Psychol.2010;101(3):383–99.
86. Dodge K. Social cognition and children's aggressive behavior. Child Dev. 1980;51(1):162–70.
87. Sterzer P, Stadler C, Krebs A, Kleinschmidt A, Poustka F. Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. Biol Psychiatry. 2005;57(1):7-15.

 Todos los derechos reservados

88. Amsel A. The role of frustrative nonreward in noncontinuous reward situations. Psychol. Bull. 1958; 55(2):102–19.
89. Dickstein D, Nelson E, McClure E, Grimley M, Knopf L, Brotman M, et al. Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007; 46(3):341–55.
90. Adleman N, Kayser R, Dickstein D, Blair R, Pine D, Leibenluft E. Neural correlates of reversal learning in severe mood dysregulation and pediatric bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(11):1173-1185.e2.
91. Stoddard J, Sharif-Askary B, Harkins E, Frank H, Brotman M, Penton-Voak I, et al. An Open Pilot Study of Training Hostile Interpretation Bias to Treat Disruptive Mood Dysregulation Disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016;26(1):49-57.
92. Guyer A, McClure E, Adler A, Brotman M, Rich B, Kimes A, et al. Specificity of facial ex- pression labeling deficits in childhood psychopathology. J Child Psychol Psychiatry 2007;48(9):863–7.
93. Rich BA, Grimley M, Schmajuk M, Blair K, Blair R, Leibenluft E. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. Dev Psychopathol. 2008;20(2):529-46.
94. Thomas L, Brotman M, Muhrer E, Rosen B, Bones B, Reynolds R, et al. Parametric modulation of neural activity by emotion in youth with bipolar disorder, youth with severe mood dysregulation, and healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(12):1257-66.
95. Wiggins J, Brotman M, Adleman N, Kim P, Oakes A, Reynolds R, et al: Neural correlates of irritability in disruptive mood dysregulation and bipolar disorders. Am J Psychiatry. 2016; 173(7):722–30.
96. Stoddard J, Tseng W, Kim P, Chen G, Yi J, Donahue L, et al. Association of irritability and anxiety with the neural mechanisms of implicit face emotion processing in youths with psychopathology. JAMA Psychiatry. 2017;74(1):95-103.
97. Comer J, Chow C, Chan PT, Cooper-Vince C, Wilson L. Psychosocial treatment efficacy for disruptive behavior problems in very young children: a meta-analytic examination. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(1):26-36.
98. Dickstein D, Cushman G, Kim K, Weissman A, Wegbreit E. Cognitive remediation: potential novel brain-based treatment for bipolar disorder in children and adolescents. CNS Spectr. 2015;20(4):382-90.
99. Penton-Voak I, Thomas J, Gage S, McMurran M, McDonald S, Munafò M. Increasing recognition of happiness in ambiguous facial expressions reduces anger and aggressive behavior. Psychol Sci 2013; 24(5):688–97.
100. Sukhodolsky D, Scahill L. Cognitive-Behavioral Therapy for Anger and Aggression in Children. New York, Guilford, 2012
101. Tudor M, Ibrahim K, Bertschinger E, Piasecka J, Sukhodolsky D. Cognitive-behavioral therapy for a 9-year-old girl with disruptive mood dysregulation disorder. Clin Case Stud. 2016;15(6):459-75.
102. Sukhodolsky D, Vander B, Eilbott J, McCauley S, Ibrahim K, Crowley M, et al. Neural mechanisms of cognitive-behavioral therapy for aggression in children and ad-

Todos los derechos reservados

olescents: design of a randomized controlled trial within the national institute for mental health research domain criteria construct of frustrative non-reward. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016;26(1):38-48.

103. Waxmonsky J, Waschbusch D, Belin P, Li T, Babocsai L, Humphery H, Pariseau M, et al. A randomized clinical trial of an integrative group therapy for children with severe mood dysregulation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016;55(3):196-207.
104. Grodnitzky G, Tafrate R. Imaginal exposure for anger reduction in adult outpatients: a pilot study. J Behav Ther Exp Psychiatry.2000; 31(3-4):259–79.
105. Gilbert P. Shame in psychotherapy and the role of compassion focused therapy. In: D RL, Tangney JP, editors. Shame in the therapy hour. Washington, DC, US: American Psychological Association; 2011; 325–354.
106. Stadter M. The inner world of shaming and ashamed: An object relations perspective and therapeutic approach. In: D RL, Tangney JP, editors. Shame in the therapy hour. Washington, DC, US: American Psychological Association; 2011; 45–68.
107. Velotti P, Elison J, Garofalo C. Shame and aggression: Different trajectories and implications. Aggress Violent Beh. 2014;19(4):454-61.
108. Economides M, Martman J, Bell M, Sanderson B. Improvements in Stress, Affect, and Irritability Following Brief Use of a Mindfulness-based Smartphone App: A Randomized Controlled Trial. Mindfulness (N Y). 2018;9(5):1584-93.
109. Semple R. Review: Yoga and mindfulness for youth with autism spectrum disorder: review of the current evidence [Internet]. Child Adolesc. Ment. Health. 2019 [citado 5 de Mayo 2019];24(1):12-18. Recuperado a partir de: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/camh.12295.

 Todos los derechos reservados