

## Artículo de revisión

# Trastorno explosivo intermitente: un diagnóstico controversial



Juan Pablo Zapata\* y Juan David Palacio

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de mayo de 2015

Aceptado el 5 de noviembre de 2015

On-line el 17 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Trastorno explosivo intermitente  
Trastornos del control de impulsos  
Agresividad  
Bibliometría

### R E S U M E N

**Introducción:** El trastorno explosivo intermitente (TEI) es un trastorno externalizante que se caracteriza por episodios recurrentes de agresividad. Aunque es un trastorno descrito desde hace varias décadas, y que ocasiona consecuencias personales y sociales, la producción bibliográfica sobre este tema es sorprendentemente escasa.

**Objetivo:** Realizar una conceptualización sobre el TEI a partir de la revisión y el análisis bibliométrico de los artículos científicos disponibles.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos con los términos en inglés *intermittent explosive disorder*, *impulse control disorders* [MeSH] en combinación con otros términos. Se realizó un análisis bibliométrico utilizando los datos obtenidos en el buscador GoPubMed®.

**Discusión:** La prevalencia del TEI oscila entre el 1,4 y el 7%, con mayor frecuencia durante la adolescencia media, y con más repercusiones notorias en varones que en mujeres. El núcleo psicopatológico del TEI es la conducta agresiva impulsiva que se presenta en forma de «ataques» que ocurren en respuesta a un estímulo precipitante menor. Las publicaciones científicas sobre el TEI son pocas, relativamente recientes, y la mayoría de Estados Unidos (56,56%), en cabeza un solo autor. Este hecho resalta la necesidad de repetir los hallazgos descritos sobre el TEI para demostrar validez y confiabilidad de sus criterios diagnósticos. Es posible que las dudas sobre la existencia del diagnóstico estén conduciendo a que se publique tan escasamente sobre el TEI.

**Conclusiones:** Los estudios disponibles sobre TEI permiten caracterizar un grupo de sujetos con episodios de agresividad impulsiva, pero esta descripción requiere que se repita en latitudes diferentes.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juanp.zapata@udea.edu.co](mailto:juanp.zapata@udea.edu.co) (J.P. Zapata).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.11.001>

0034-7450/© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Intermittent Explosive Disorder: A Controversial Diagnosis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Intermittent explosive disorder  
Impulse control disorder  
Aggression  
Bibliometrics

**Introduction:** Intermittent explosive disorder (IED) is an externalizing disorder characterized by recurrent aggression episodes. Even though this disorder was described several decades ago, and it carries personal and social consequences, there is little in the medical scientific literature on this. Bibliographic production about it is scanty.

**Objective:** To perform a conceptualization of this disorder, through the review and bibliometric analysis of the available scientific articles.

**Material and methods:** A search was performed in databases with the English terms intermittent explosive disorder, impulse disorders control [MeSH], in combination with other terms. A bibliometric analysis in the GoPubMed® search engine was also performed using all data obtained in the search.

**Discussion:** IED prevalence ranges from 1.4% to 7%, it presents more frequently during middle adolescence, and with more noticeable repercussions in men than in women. The psychopathological core of IED is the impulsive aggressive behaviour that presents in the form of «attacks» that occurs in response to a lower precipitating stimulus. Scientific publications about IED are few and relatively recent, and the vast majority is provided by countries from the United States (56.56%), and headed by a single author. This fact highlights the need to replicate the findings described about the IED in order to demonstrate the validity and reliability of its diagnostic criteria. It is possible that doubts about the existence of a diagnosis lead have led to such a scant literature about the IED.

**Conclusions:** Available studies about IED allow have allowed characterizing a group of subjects with episodes of impulsive aggression to be characterized, but this description requires replication in different latitudes needs to be repeated in different areas.

© 2015 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

El trastorno explosivo intermitente (TEI) es un trastorno externalizante que se caracteriza por episodios recurrentes de agresividad producidos por la imposibilidad de controlar impulsos<sup>1</sup>. Aunque en el pasado se lo consideraba un trastorno raro, con la modificación de los criterios diagnósticos se ha incluido a un mayor número de sujetos<sup>2</sup>. Entre las consecuencias de estos episodios, se citan la frecuente atención médica por accidentes, los daños a propiedad ajena y la disfuncionalidad derivada de malas relaciones interpersonales, incluidas las laborales y las familiares<sup>3</sup>. Estas situaciones traspasan los escenarios clínicos y producen un impacto social, económico y legal que merece especial atención. No obstante, para algunos autores la producción bibliográfica sobre el tema no ha aumentado significativamente<sup>4</sup>, e incluso plantean una negación en la nosología psiquiátrica y la investigación<sup>5</sup>. Una posible explicación para esta disparidad puede ser la controversia que suscita la existencia del diagnóstico y los criterios utilizados que influirían en la publicación científica sobre el tema. El objetivo de este artículo es plasmar una conceptualización sobre el TEI a partir de la revisión y el análisis bibliométrico de los artículos científicos disponibles sobre el tema.

### Material y métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, SCIELO, EMBASE y PsycINFO con los siguientes términos en inglés: *intermittent explosive disorder*, *impulse control disorders*

[MeSH], *episodic dyscontrol syndrome*, *behavioral outburst*, *tantrums*, *anger*, *aggression*, *epidemiology*, *psychopathology* y *treatment*, y se realizaron combinaciones de términos. Los resultados se restringieron a artículos en inglés y español, sin límite en la fecha de publicación. Se revisaron además las referencias bibliográficas de los artículos encontrados. Los criterios diagnósticos se extrajeron de la cuarta y la quinta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM). Además se realizó en el sitio de internet (<http://clinicaltrials.gov/>) una búsqueda de ensayos clínicos sobre el tema. Se realizó igualmente un análisis bibliométrico utilizando los datos obtenidos en el buscador basado en conocimientos GoPubMed® (disponible en: <http://gopubmed.com> [consultado el 4 de abril de 2015]). Este sistema ofrece la posibilidad de encontrar a los autores con mayor número de publicaciones sobre el tema, los países con mayor producción bibliográfica y la tendencia a la publicación en el tiempo. Aunque esta herramienta se limita a la base de datos PubMed, permite construir un «panorama bibliográfico» sobre el tema<sup>6</sup>. Los términos utilizados en este buscador fueron: *impulse control disorders* [MeSH] e *intermittent explosive disorder*.

### Epidemiología

La prevalencia del TEI varía en función de los criterios diagnósticos que se utilicen y el lugar en que se lleve a cabo el estudio<sup>7,8</sup>. En Estados Unidos, por ejemplo, la prevalencia estimada es del 7,3%<sup>9</sup>, mientras que en Irak es del 1,4%<sup>10</sup>. Un estudio en Estados Unidos de adultos nacidos en Puerto Rico, Cuba y México encontró una prevalencia a lo largo de la vida

**Tabla 1 – Criterios diagnósticos de trastorno explosivo intermitente en el DSM-IV-TR**

- A. Varios episodios aislados de dificultad para controlar los impulsos agresivos que dan lugar a violencia o destrucción de la propiedad
- B. El grado de agresividad durante los episodios es desproporcionado respecto a la intensidad de cualquier estresante psicosocial precipitante
- C. Los episodios agresivos no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno antisocial de la personalidad, trastorno límite de la personalidad, trastorno psicótico, episodio maniaco, trastorno disocial o trastorno por déficit de atención con hiperactividad) y no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, medicamentos) o una enfermedad médica (p. ej., traumatismo craneal, enfermedad de Alzheimer)

Adaptado del DSM-IV<sup>27</sup>.

del 5,8%, con una cifra mayor entre los puertorriqueños<sup>11</sup>. En la población general se ha evaluado a varones que buscaban ayuda por falta de control de la agresividad, y se ha identificado que el 18,9% cumplía criterios de TEI luego de descartar otros trastornos psiquiátricos<sup>12</sup>. En población clínica la prevalencia estimada es del 6% en atención ambulatoria<sup>13</sup> y el 7% en hospitalización<sup>9</sup>. Clásicamente el TEI tiene su inicio en la adolescencia, especialmente entre los 14 y los 18 años<sup>14</sup>; incluso se ha encontrado que el 63,3% de los sujetos en esas edades reportan ataques de ira que conllevan algún tipo de agresividad<sup>3</sup>. Con respecto al sexo, se ha demostrado que el trastorno es más frecuente entre los varones, lo que indica cierta predisposición biológica a reaccionar de manera agresiva<sup>4,15</sup>. Este tipo de conductas es más frecuente en las áreas urbanas, lo que supone además la influencia del medio<sup>16</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La conducta agresiva se puede definir como el acto físico o verbal dirigido contra una persona o un objeto y que tiene el potencial de producir daño<sup>17</sup>. Puede ser impulsiva (cuando ocurre como respuesta rápida y no planeada a alguna forma de provocación real o percibida) o premeditada (cuando se realiza tras un proceso reflexivo)<sup>17</sup>. La agresividad en sí no se considera anormal; por lo tanto, para calificar una conducta como agresiva o emitir un concepto, se debe tener en cuenta el contexto, las consecuencias del acto, la relación con el estímulo y la cultura, entre otros aspectos<sup>18-21</sup>.

El núcleo psicopatológico del TEI es la conducta agresiva impulsiva que se presenta en forma de «ataques» o «estallidos» recurrentes, de rápida instauración y resolución (menos de 30 min), que ocurren en respuesta a un estímulo precipitante menor o incluso sin un desencadenante evidente<sup>22,23</sup>. Esta conducta pone de manifiesto un pobre control del impulso agresivo, produce malestar al perpetrador y finalmente se sigue de remordimiento, vergüenza o culpa<sup>1</sup>. Algunas personas pueden manifestar que durante las conductas agresivas perciben aumento en el nivel de energía e irritabilidad<sup>24</sup>. Ocasionalmente los ataques se preceden de síntomas, como tensión interna, miedo, cefalea, náuseas, mareo y alteraciones en el nivel de conciencia, que se debe tener en cuenta para los diagnósticos diferenciales<sup>25</sup>. Una característica cardinal del TEI es que entre los episodios no se observa impulsividad manifiesta a menos que haya alguna comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos<sup>26</sup>.

En los sistemas de clasificación en psiquiatría, se han utilizado diversos términos para describir la agresividad impulsiva. La Asociación Americana de Psiquiatría (APA),

en la primera versión del DSM, describía esta conducta dentro de la personalidad pasivo-agresiva, y en la versión siguiente, dentro de la personalidad explosiva. Este diagnóstico fue reemplazado posteriormente por el TEI en el DSM-III, que lo incluía dentro del eje I del diagnóstico multiaxial, aunque no ofrecía una definición operativa<sup>23</sup>. En el DSM-IV-TR<sup>27</sup> el TEI se incluyó entre los trastornos de control de impulsos, junto con la ludopatía, la cleptomanía y la piromanía, aunque no se especificaba la naturaleza de los actos agresivos (tabla 1). En el DSM-5 se concibió en otra metaestructura: «Trastornos destructivos del control de impulsos y la conducta»<sup>28</sup>. En esta nueva versión se especificó la frecuencia, la naturaleza y la gravedad de los ataques (tabla 2). Estas modificaciones surgieron en parte por la existencia de criterios que se utilizaban en investigación y habían demostrado validez y reproducibilidad<sup>23,29</sup> (tabla 3). Sin embargo, para algunos autores la especificación de un número de ataques resulta insuficiente para la delimitación del TEI, especialmente en los casos en que los ataques ocurren con gran frecuencia, lo que dificulta la diferenciación de lo episódico y lo generalizado<sup>30</sup>. El criterio del número de ataques por año puede variar, lo que abre la posibilidad de realizar un diagnóstico amplio de TEI (tres ataques a lo largo de la vida, al menos uno en los últimos 12 meses) o estrecho (tres ataques en el mismo año)<sup>9</sup>, lo que sin duda contribuye a las disparidades epidemiológicas observadas. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud, en la décima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), concibe la categoría diagnóstica «Trastornos de los hábitos y del control de impulsos», y dentro de esta incluye «Otros trastornos de los hábitos o del control de impulsos», entre los cuales aparece el TEI, pero sin unos criterios bien definidos<sup>31</sup>. Para la undécima versión de esta clasificación, se continuaría con este diagnóstico dentro de la categoría del control de impulsos<sup>32</sup>.

### Diagnósticos diferenciales

Hay consenso sobre la concepción de la agresividad impulsiva como un constructo que puede presentarse en diversas categorías diagnósticas<sup>33</sup>, entre las que se incluyen la esquizofrenia, el episodio de manía en el trastorno afectivo bipolar (TAB), algunas formas de depresión («depresión agitada»), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de oposición desafiante (TOD), trastorno de conducta (TC), trastornos de personalidad, traumatismo craneoencefálico (TCE), abuso de sustancias y otras condiciones médicas como la epilepsia<sup>34</sup>. Los límites que separan cada categoría diagnóstica muchas veces son difíciles de definir y respaldan un modelo dimensional de la agresividad<sup>35</sup>. No obstante,

**Tabla 2 – Criterios diagnósticos de trastorno explosivo intermitente en el DSM-5**

- A. Arrebatos en el comportamiento recurrentes que reflejan falta de control de los impulsos de agresividad manifestada por una de las siguientes:
1. Agresión verbal (como berrinches, disputas verbales o peleas) o agresión física contra la propiedad, los animales u otros individuos, en promedio dos veces por semana, durante un periodo de 3 meses. La agresión física no causa daños ni destrucción de la propiedad ni produce lesiones físicas a los animales u otros individuos
  2. Tres arrebatos en el comportamiento que causen daños o destrucción de la propiedad o agresión física con lesiones a animales u otros individuos, sucedidos en los últimos 12 meses
- B. La magnitud de la agresividad expresada durante los arrebatos recurrentes es bastante desproporcionada respecto a la provocación o el factor desencadenante
- C. Los arrebatos agresivos recurrentes no son premeditados (es decir, son impulsivos o provocados por la ira) ni persiguen ningún objetivo tangible (como dinero, poder o intimidación)
- D. Los arrebatos agresivos recurrentes inducen un marcado malestar en el individuo, alteran su rendimiento laboral o sus relaciones interpersonales y tienen consecuencias económicas o legales
- E. El individuo tiene una edad cronológica de por lo menos 6 años
- F. Los arrebatos agresivos recurrentes no se explican mejor por otro trastorno mental ni se puede atribuirlos a otra afección médica o los efectos fisiológicos de alguna sustancia

Nota: este diagnóstico se puede establecer además del diagnóstico de trastornos de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta, trastorno de oposición desafiante o trastorno del espectro autista cuando los arrebatos agresivos impulsivos recurrentes superen a los que habitualmente se observan en estos trastornos y requieran atención clínica independiente.

Adaptado del DSM-5<sup>28</sup>.

**Tabla 3 – Criterios de investigación integrada sobre el trastorno explosivo intermitente**

- A. Ataques recurrentes de agresión manifestada ya sea como A1 o A2:
- A1. La agresión verbal o física hacia otras personas, animales u objetos que se produce en promedio dos veces por semana durante al menos 1 mes
  - A2. Tres episodios que involucran agresión física contra otras personas o destrucción de la propiedad durante al menos un periodo de 1 año
- B. El grado de agresividad expresada está totalmente fuera de proporción con la provocación o cualquier estresor psicosocial precipitante
- C. El comportamiento agresivo no es premeditado (es decir, es impulsivo) y no se ha cometido para alcanzar un objetivo tangible (como el dinero, el poder, la intimidación, etc.).
- D. La conducta agresiva causa malestar en el individuo o un deterioro en el funcionamiento laboral o interpersonal
- E. El comportamiento agresivo no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, episodio maniaco, trastorno psicótico), una enfermedad médica (p. ej., traumatismo craneal, enfermedad de Alzheimer) o los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento)

Adaptado de Coccaro<sup>29</sup>.

existe alguna evidencia que defiende un enfoque taxonómico en el que los criterios de TEI tienen suficiente validez para diferenciarlo de otros trastornos y de la normalidad<sup>36</sup>. En la figura 1 se representa la agresividad impulsiva como una manifestación que comparten diversos trastornos y algunas características distintivas que facilitarían el diagnóstico diferencial.

### Comorbilidad

Se ha señalado que hasta el 64% de los individuos con TEI tienen otro trastorno mental. Los que se han visto con mayor frecuencia son el abuso de sustancias, el trastorno depresivo, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos del control de impulsos<sup>9,37</sup>. En niños, el diagnóstico de TAB es difícil y puede presentarse un solapamiento de síntomas con el TEI, que en última instancia lleva a un aumento en la comorbilidad<sup>38,39</sup>. En soldados veteranos con TEI, se ha encontrado una prevalencia de trastorno por estrés postraumático a lo largo de la vida del 79%; esta alta comorbilidad podría indicar algún mecanismo subyacente común en la forma de reaccionar a estímulos estresantes<sup>40</sup>. En niños con síndrome de Gilles de la Tourette, se han reportado ataques de ira

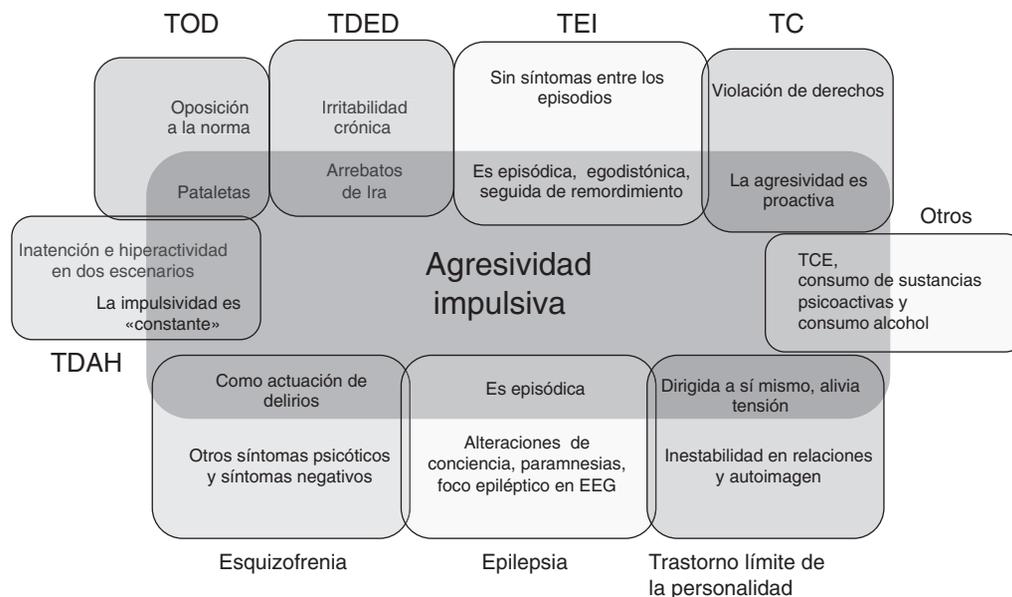
episódicos que podrían verse como estereotipados y que para algunos autores hacen parte del síndrome<sup>41</sup>; no obstante, cuando la disfuncionalidad y la frecuencia de los ataques son significativas, se debería realizar el diagnóstico de TEI.

### Fisiopatología

No existe una causa específica del TEI, aunque se han demostrado algunas alteraciones biológicas que interactuarían con algunos factores psicosociales y producirían la conducta agresiva.

### Genética

Los familiares de primer grado de sujetos con TEI tienen mayor riesgo de presentar conductas agresivas impulsivas<sup>42</sup>. De hecho, en estudios en familias y gemelos se ha estimado la heredabilidad de la agresividad impulsiva en un 50%<sup>43,44</sup>. Hasta ahora, los análisis en variantes del número de copias han sido los más estudiados en el TEI. Algunos de los cambios genómicos asociados incluyen deleciones en regiones de los cromosomas 1 (1q21), 15 (15q13.3) y 16 (16q22.3q23.1)<sup>45</sup>. Las dos primeras regiones cromosómicas



**Figura 1 – Agresividad impulsiva como síntoma de diferentes categorías diagnósticas. EEG: electroencefalograma; TC: trastorno de conducta; TCE: traumatismo craneoencefálico; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TDED: trastorno de disregulación emocional disruptivo; TEI: trastorno explosivo intermitente; TOD: trastorno de oposición desafiante.**

han sido relacionadas con otros trastornos, como discapacidad intelectual<sup>46</sup>, esquizofrenia<sup>47</sup> y autismo<sup>48</sup>, lo que indicaría su papel en el funcionamiento neuronal. También se ha relacionado a los genes del sistema serotoninérgico. Se ha estudiado el genotipo rs6296 del gen del receptor de serotonina 1B (*HTR1B*) por su predicción de hostilidad en la adultez<sup>49</sup> y su asociación con conductas agresivas e impulsividad<sup>50,51</sup>. Es de resaltar que la mayoría de los estudios genéticos carecen de una muestra de sujetos lo suficientemente grande para generalizar los hallazgos, pero sí insinúan la influencia genética en el desarrollo del trastorno.

#### Neurotransmisores

Se ha indicado que la disminución en la función del sistema serotoninérgico se asocia con agresividad impulsiva<sup>52,53</sup>. Los sujetos con TEI presentan una reducción en los sitios de unión del transportador de serotonina (5-HTT), incluso después de ajustar el análisis por episodios depresivos<sup>54</sup>. Esto indicaría el papel preponderante de este neurotransmisor en los circuitos del control de impulsos.

#### Marcadores inflamatorios

Estudios en animales y humanos han correlacionado la conducta agresiva con un estado proinflamatorio. En un estudio de casos y controles, se reportó que los sujetos con TEI presentaban mayores concentraciones plasmáticas de interleucina 6 y proteína C reactiva<sup>55</sup>. Es motivo de controversia si estos incrementos influyen directamente en la aparición del trastorno o están relacionados con el estrés producido por las conductas agresivas, pues se sabe que los estresores psicosociales elevan este tipo de marcadores<sup>56</sup>.

#### Neuroanatomía y neurofisiología

Los hallazgos en neuroimágenes estructurales indican que la corteza prefrontal (CPF) orbitofrontal presenta una asimetría interhemisférica y una disminución del volumen total en los sujetos con agresividad e impulsividad<sup>57</sup>. Se han reportado casos de sujetos con manifestaciones similares al TEI relacionadas con la presencia de craneofaringioma o su resección, lo que indica el papel del hipotálamo en la generación de conductas agresivas<sup>58</sup>. Las neuroimágenes funcionales apuntan a una disfunción en los circuitos frontoestriatales. Por ejemplo, usando imágenes de resonancia magnética funcional durante la realización de la prueba de colores y nombres (*stroop*), los individuos con TEI presentaron una mayor actividad anormal en la región de procesamiento de errores de la CPF dorsolateral, y ante palabras amenazantes, mayor activación del tálamo<sup>59,60</sup>. Durante el reconocimiento facial de emociones, se presenta una mayor activación de la amígdala en respuesta a rostros de ira<sup>61</sup>. También se han encontrado alteraciones en los potenciales cerebrales evocados, específicamente disminución en el subcomponente P3a de la onda P300, que indicaría alta impulsividad relacionada con disfunción frontal<sup>62</sup>. En última instancia, lo que se evidencia en este tipo de estudios es que en el TEI subyacen alteraciones de los circuitos encargados de la inhibición de los impulsos y el control de las emociones, así como en las regiones involucradas en la producción de respuestas agresivas.

#### Hallazgos neuropsicológicos

Se han descrito alteraciones en pruebas que buscan evaluar las funciones ejecutivas y la cognición social. Por ejemplo, los sujetos con TEI tienen peor desempeño en la *Gambling Task*,

lo cual en parte se atribuye a una impulsividad cognitiva que hace que elijan con persistencia los mazos de cartas peores<sup>63</sup>. Igualmente se ha encontrado un procesamiento deficiente de la información social, en el que se presume hostilidad en las acciones de los demás<sup>64</sup>.

### Eventos psicosociales

Los adultos con TEI reportan con mayor frecuencia maltrato físico, abuso sexual y emocional durante la infancia<sup>65</sup> y exposición a traumas, como guerras, accidentes y desastres<sup>66</sup>, así como una percepción de la conducta y la actitud de los padres durante la crianza en la infancia compatible con vínculo ausente o débil y control sin afecto<sup>67</sup>.

### Tratamiento del TEI

Las intervenciones que cuentan con mayor evidencia para el tratamiento del TEI incluyen el uso de psicofármacos y la implementación de psicoterapias.

#### Psicofármacos

Hasta ahora no existe ningún medicamento aprobado específicamente por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del TEI y la calidad de algunos de los estudios publicados podría generar sesgos<sup>68</sup>.

Se han utilizado diversos grupos de medicamentos. Uno de los más utilizados es el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), cuya respuesta respalda la teoría de la disfunción serotoninérgica. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado demostró la eficacia de fluoxetina en el control de la agresividad y la irritabilidad en adultos con TEI, con resultados positivos a partir de la segunda semana de tratamiento y una tasa de respuesta completa del 64%<sup>69</sup>. Otros estudios abiertos y descriptivos indican el beneficio de citalopram<sup>70</sup> y sertralina<sup>71</sup>.

También se han utilizado anticonvulsivos, con resultados heterogéneos. Los estudios comparativos entre ellos muestran el adecuado control de la agresividad impulsiva con fenitoína, carbamazepina y valproato<sup>72</sup>. Con divalproato de sodio se llevó a cabo un estudio que demostró su eficacia en adultos con diagnóstico de trastornos de personalidad del grupo B, no así en el grupo de sujetos con TEI<sup>73</sup>. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado demostró la eficacia de oxcarbazepina a las 4 semanas de tratamiento<sup>74</sup>, mientras otro ensayo desarrollado por los mismos autores mostró la ineffectividad de levetiracetam<sup>75</sup>. Un estudio evaluó la eficacia de carbamazepina, en comparación con propranolol, para el tratamiento de sujetos mayores de 16 años con ataques de ira; aunque se incluyeron algunos con diagnósticos diferentes, parece que aquellos con TEI respondían más al anticonvulsivo<sup>76</sup>.

Existen reportes de la eficacia del litio en el tratamiento de la agresividad, aunque no se tiene conocimiento de alguno que esté dirigido específicamente al TEI. Existen reportes de casos de reducción de la agresividad con litio en sujetos con TAB y TEI<sup>24</sup>. Un ensayo clínico controlado indicó efectividad de este medicamento<sup>77</sup>; sin embargo, los criterios para definir agresividad impulsiva eran poco claros y los sujetos estaban en un correccional, habían cometido crímenes serios y recibieron

un pago por su participación, por lo que la validez del estudio es cuestionable e impide extrapolar los datos a los sujetos con TEI de la práctica clínica.

Con respecto a los antipsicóticos, existen reportes de caso sobre la eficacia de clozapina en TEI, aunque con alta incidencia de efectos adversos hematológicos<sup>78</sup>. También se han extrapolado los estudios sobre el tratamiento exitoso de la agresividad de otro origen con haloperidol<sup>79</sup>, risperidona<sup>80</sup> y olanzapina<sup>81</sup>.

Otros medicamentos mencionados en reportes de caso son metoprolol<sup>82</sup> y propranolol<sup>83</sup>, que se han utilizado ante la persistencia sintomática.

En el portal de la Biblioteca Nacional de Medicina del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos<sup>84</sup>, se encuentran registradas dos investigaciones en curso que buscan evaluar la eficacia del tratamiento del TEI en niños con guanfacina, un agonista del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, y en adultos con el compuesto experimental antagonista del receptor de vasopresina 1 $\alpha$  (SRX246).

Así, la evidencia disponible permite recomendar el tratamiento del TEI con ISRS, y en caso de encontrar comorbilidad con TAB, los anticonvulsivos serían la mejor opción. Los demás psicofármacos descritos deben considerarse si los síntomas continúan y solo después de valorar la relación entre el riesgo y el beneficio.

#### Psicoterapias

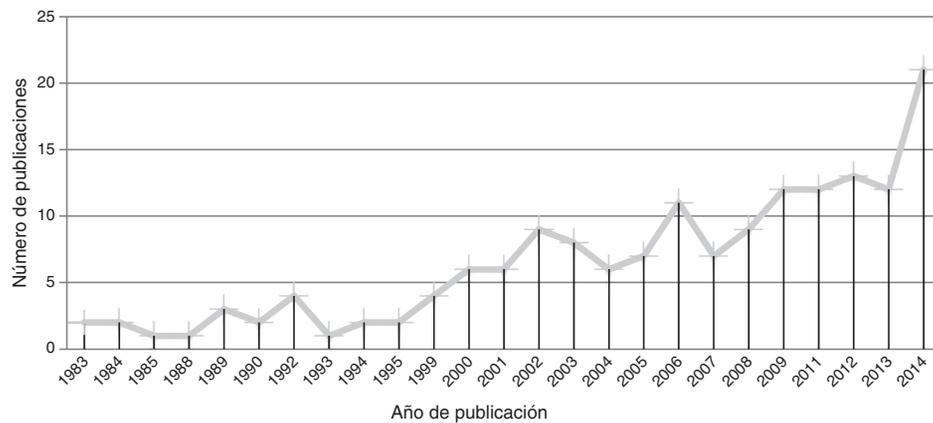
Son pocos los datos disponibles sobre la eficacia de intervenciones psicoterapéuticas. La terapia cognitivo-conductual (TCC) se ha demostrado eficaz en el tratamiento de otras condiciones en las que subyace el pobre control de impulsos y problemas de ira<sup>85</sup>. De ahí el interés por implementarla en el TEI. Existe un estudio piloto en el que se evaluó la eficacia de un programa de reestructuración cognitiva, relajación y entrenamiento en estrategias de afrontamiento (*cognitive restructuring, relaxation and coping skills training* [CRCST]). Se asignó aleatoriamente a 45 sujetos con TEI a un programa de CRCST grupal o individual o lista de espera. Se encontró una reducción significativa en los niveles de ira, la conducta agresiva y los pensamientos automáticos hostiles en el grupo de intervención, a pesar de que el tamaño de la muestra era pequeño y hubo algunas pérdidas<sup>86</sup>. De manera anecdótica, se reportaron resultados positivos con la terapia de juego en un escolar con TEI<sup>87</sup> y la psicoterapia orientada a la introspección en adultos<sup>24</sup>.

#### Tratamiento combinado

Aunque no se dispone de ensayos clínicos, las recomendaciones de expertos favorecen la implementación de un tratamiento combinado en el que se instaure un psicofármaco apropiado y se inicie un abordaje psicoterapéutico, asumiendo que los dos tratamientos son más efectivos que cada uno por separado<sup>29</sup>.

#### Pronóstico

Hay relación entre el TEI y algunos desenlaces físicos negativos, como enfermedad coronaria, hipertensión, accidente



**Figura 2 – Comportamiento evolutivo de las publicaciones sobre el trastorno explosivo intermitente. Realizado a partir de los datos obtenidos en <http://pubmed.com>.**

cerebrovascular, diabetes mellitus y dolores crónicos<sup>88</sup>. Igualmente, los sujetos con TEI presentan una tasa de suicidios mayor que la registrada en la población general<sup>89</sup>.

### Análisis bibliométrico

Con el término *impulse control disorders* [MeSH], se encontraron 10.281 documentos, de los que el 65,41% correspondía al concepto de juego patológico; el 10,17%, a tricotilomanía; el 8,47%, a conductas adictivas, y el 7,70%, a piromanía. Utilizando el término *intermittent explosive disorder*, se obtuvieron 198 referencias. Las primeras referencias se publicaron en 1983, y a partir de 2006 se observa un incremento en el número de publicaciones (fig. 2). De los 198 documentos, Estados Unidos aporta la mayoría (56,56%), y el resto Alemania (3,5%), Reino Unido (3,5%), Australia (2,52%), Japón (2,52%), Francia (2,52%) y Finlandia (2,52%). De América Latina se encuentran Brasil (1,01%) y México (0,5%). El autor con el mayor número de contribuciones es Coccaro E, de Estados Unidos, con 19 publicaciones sobre el tema, seguido por McCloskey M, del mismo país, con 8 y Virkkunen M, de Finlandia, con 6.

### Discusión

A pesar de su importancia, las publicaciones científicas sobre el TEI son pocas y más bien recientes, con un incremento de publicaciones en la última década. Resulta llamativo que la mayoría de las publicaciones científicas se sitúan en un mismo país, con un autor que sobresale. Esto demuestra la necesidad de repetir los hallazgos descritos sobre el TEI en otras latitudes, con investigaciones originales en medios culturales diferentes que demuestren la validez y la confiabilidad de los criterios diagnósticos y su relación con eventos fisiopatológicos, así como la eficacia de los diferentes tratamientos. Es posible que la concentración de las publicaciones en un epicentro se relacione con las dudas que genera este diagnóstico. Para algunos autores, los actuales criterios del DSM serían demasiados amplios, y se podría estar diagnosticando de TEI a personas sanas que están en circunstancias estresantes disparadores de agresividad, con alta probabilidad de

falsos positivos<sup>5</sup>. Por otro lado, se podría estar atribuyendo la agresividad característica del TEI a otros trastornos o no reconocerla por la alta comorbilidad. En cualquier caso, cabría esperar la publicación de estudios negativos sobre el TEI y que se pueda descartar un sesgo de publicación, que hasta ahora pareciera latente.

Finalmente, creemos que la reorganización de los trastornos del control del impulso en el DSM y su correspondiente distribución en diferentes metaestructuras pueden beneficiar al TEI como tal. En nuestra opinión, la reubicación al lado de trastornos prevalentes como el TOD y el TC puede generar en los clínicos un mayor interés en su búsqueda. Finalmente pensamos que el lugar donde se ubica en el texto del DSM, precisamente después del TOD y antes del TDC, tiene el propósito de llamar la atención de los psiquiatras infantiles y de adolescentes.

### Conclusiones

El TEI es un trastorno que se caracteriza por agresividad impulsiva posiblemente relacionada con una disfunción de los mecanismos cerebrales encargados de la inhibición de los impulsos. En la población general y clínica, los datos disponibles muestran una alta frecuencia. No obstante, este diagnóstico puede suscitar controversia, pues las publicaciones disponibles sobre el tema parecen circunscribirse a unos pocos países y a un reducido número de autores, y en general la producción bibliográfica es menor que sobre otros trastornos. Es necesario repetir los estudios disponibles en latitudes diferentes para que se pueda resolver dicha controversia.

### Financiación

Este artículo fue financiado por el Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI) de la Universidad de Antioquia, la Unión Temporal PRISMA y la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Hace parte de la Estrategia de Sostenibilidad de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Estrategia de Sostenibilidad de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Unión Temporal PRISMA: Universidad de Antioquia y COLCIENCIAS. Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI). Universidad de Antioquia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gordon N. Episodic dyscontrol syndrome. *Develop Med Child Neurol.* 1999;41:786-8.
- Coccaro EF. Intermittent explosive disorder and impulsive aggression: the time for serious study is now. *Curr Psych Rep.* 2004;6:1-2.
- McLaughlin KA, Green JG, Hwang I, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:1131-9.
- Olvera RL. Intermittent explosive disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS drugs.* 2002;16:517-26.
- Wakefield JC. DSM-5, psychiatric epidemiology and the false positives problem. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015;1-9 (February):.
- Cañedo R, Santana S, Santovenia J. GoPubMed, PubMed y PubMedReMiner: dos herramientas para los análisis métricos y el descubrimiento de conocimientos en PubMed. *Acimed.* 2008;18:1-16.
- Lara DR. Intermittent explosive disorder is common, has an early age of onset and is associated with the development of other mental disorders in the US population. *Evid Based Ment Health.* 2007;10:32.
- Yoshimasu K, Kawakami N. Epidemiological aspects of intermittent explosive disorder in Japan; prevalence and psychosocial comorbidity: findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2006. *Psych Res.* 2011;186:384-9.
- Kessler RC, Coccaro EF, Fava M, Jaeger S, Jin R, Walters E. The prevalence and correlates of DSM-IV intermittent explosive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:669-78.
- Al-Hamzawi A, Al-Diwan JK, Al-Hasnawi SM, Taib NI, Chatterji S, Hwang I, et al. The prevalence and correlates of intermittent explosive disorder in Iraq. *Acta Psych Scand.* 2012;126:219-28.
- Ortega AN, Canino G, Alegria M. Lifetime and 12-month intermittent explosive disorder in Latinos. *Am J Orthopsychiatry.* 2008;78:133-9.
- Felthous AR, Bryant SG, Pharm D, Wingerter CB. The diagnosis of intermittent explosive disorder in violent men. *Bull Am Acad Psychiatry.* 1991;19:71-9.
- Coccaro EF, Posternak MA, Zimmerman M. Prevalence and features of intermittent explosive disorder in a clinical setting. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:1221-7.
- Fincham D, Grimsrud A, Corrigan J, Williams DR, Seedat S, Stein DJ, et al. Intermittent explosive disorder in South Africa: prevalence, correlates and the role of traumatic exposures. *Psychopathol.* 2009;42:92-8.
- Batrinis ML. Testosterone and aggressive behavior in man. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10:563-8.
- Scott S. Aggressive behaviour in childhood. *BMJ (Clin Res).* 1998;316:202-6.
- Coccaro EF. Impulsive aggression: a behavior in search of clinical definition. *Harvard Rev Psychiatry.* 1998;5:336-9.
- Marwick C. Childhood aggression needs definition, therapy. *JAMA.* 1996;275:90.
- Haller J, Kruk MR. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30:292-303.
- Haller J, Mikics E, Halász J, Tóth M. Mechanisms differentiating normal from abnormal aggression: glucocorticoids and serotonin. *Eur J Pharmacol.* 2005;526:89-100.
- Moscoso M, Spielberger C. Cross-cultural assessment of emotions: The expression of anger. *Rev Psicol.* 2011;29:343-60.
- Coccaro EF. Intermittent explosive disorder. *Curr Psychiatry.* 2003;2:42-60.
- Coccaro EF. Intermittent explosive disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2:67-71.
- McElroy SL, Soutullo CA, Beckman DA, Taylor P, Keck PE. DSM-IV intermittent explosive disorder: a report of 27 cases. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:203-10, quiz 211.
- Maletzky BM. The episodic dyscontrol syndrome. *Dis Nerv Syst.* 1973;34:178-85.
- McCloskey MS, Berman ME, Noblett KL, Coccaro EF. Intermittent explosive disorder-integrated research diagnostic criteria: convergent and discriminant validity. *J Psychiatr Res.* 2006;40:231-42.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4.<sup>a</sup> ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.<sup>a</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Coccaro EF. Intermittent explosive disorder as a disorder of impulsive aggression for DSM-5. *Am J Psychiatry.* 2012;169:577-88.
- Anand S. Intermittent explosive disorder and DSM-5: a flawed conceptualization of pathological anger. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47:578-9.
- Organización Mundial de la Salud. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p. 174.
- Grant JE, Atmaca M, Fineberg NA, Fontenelle LF, Matsunaga H, Janardhan Reddy YC, et al. Impulse control disorders and behavioural addictions in the ICD-11. *World Psychiatry.* 2014;13:125-7.
- Jensen PS, Youngstrom EA, Steiner H, Findling RL, Meyer RE, Malone RP, et al. Consensus report on impulsive aggression as a symptom across diagnostic categories in child psychiatry: implications for medication studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:309-22.
- Elliott FA. The episodic dyscontrol syndrome and aggression. *Neurol Clin.* 1984;2:113-25.
- Widiger TA, Toward Clark LA. DSM-V and the classification of psychopathology. *Psychol Bull.* 2000;126:946-63.
- Ahmed AO, Green BA, McCloskey MS, Berman ME. Latent structure of intermittent explosive disorder in an epidemiological sample. *J Psychiatr Res.* 2010;44:663-72.
- Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Marazziti D, Hollander E. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256:464-75.
- Davanzo P, Yue K, Thomas MA, Belin T, Mintz J, Venkatraman TN, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1442-52.
- McElroy SL. Recognition and treatment of DSM-IV intermittent explosive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 1:12-6.
- Reardon AF, Hein CL, Wolf EJ, Prince LB, Ryabchenko K, Miller MW. Intermittent explosive disorder: associations with PTSD

- and other Axis I disorders in a US military veteran sample. *J Anxiety Disord.* 2014;28:488–94.
41. Budman CL, Rockmore L, Stokes J, Sossin M. Clinical phenomenology of episodic rage in children with Tourette syndrome. *J Psychosom Res.* 2003;55:59–65.
  42. Coccaro EF. A family history study of intermittent explosive disorder. *J Psychiatr Res.* 2010;44:1101–5.
  43. Miles DR, Carey G. Genetic and environmental architecture of human aggression. *J Pers Soc Psychol.* 1997;72:207–17.
  44. Coccaro EF, Bergeman CS, McClearn GE. Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. *Psychiatr Res.* 1993;48:229–42.
  45. Vu TH, Coccaro EF, Eichler EE, Girirajan S. Genomic architecture of aggression: rare copy number variants in intermittent explosive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156B:808–16.
  46. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med.* 2008;359:1685–99.
  47. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature.* 2008;455:237–41.
  48. Van Bon BWM, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet.* 2009;46:511–23.
  49. Hakulinen C, Jokela M, Hintsanen M, Merjonen P, Pulkki-Råback L, Seppälä I, et al. Serotonin receptor 1B genotype and hostility, anger and aggressive behavior through the lifespan: the Young Finns study. *J Behav Med.* 2013;36:583–90.
  50. Conner TS, Jensen KP, Tennen H, Furneaux HM, Kranzler HR, Covault J. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (*HTR1B*) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsych Genet.* 2010;153B:67–78.
  51. Stoltenberg SF, Christ CC, Highland KB. Serotonin system gene polymorphisms are associated with impulsivity in a context dependent manner. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39:182–91.
  52. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:587–99.
  53. Coccaro EF, Lee R, Kavoussi RJ. Aggression, suicidality, and intermittent explosive disorder: serotonergic correlates in personality disorder and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacol.* 2010;35:435–44.
  54. Coccaro EF, Lee R, Kavoussi RJ. Inverse relationship between numbers of 5-HT transporter binding sites and life history of aggression and intermittent explosive disorder. *J Psychiatr Res.* 2010;44:137–42.
  55. Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:158–65.
  56. Slavish DC, Graham-Engeland JE, Smyth JM, Engeland CG. Salivary markers of inflammation in response to acute stress. *Brain Behav Immun.* 2015;44:253–69.
  57. Antonucci AS, Gansler DA, Tan S, Bhadelia R, Patz S, Fulwiler C. Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatr Res.* 2006;147:213–20.
  58. Tonkonogy JM, Geller JL. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J Neuropsych Clin Neurosci.* 1992;4:45–50.
  59. Moeller SJ, Froböse MI, Konova AB, Misyrlis M, Parvaz MA, Goldstein RZ, et al. Common and distinct neural correlates of inhibitory dysregulation: Stroop fMRI study of cocaine addiction and intermittent explosive disorder. *J Psychiatr Res.* 2014;58:55–62.
  60. Alia-Klein N. Revealing circuits of emotional and cognitive control in intermittent explosive disorder. *Biol Psychiatry.* 2014;75:363S.
  61. Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol Psychiatry.* 2007;62:168–78.
  62. Koelsch S. P3a and mismatch negativity in individuals with moderate Intermittent Explosive Disorder. *Neurosci Lett.* 2009;460:21–6.
  63. Best M, Williams JM, Coccaro EF. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:8448–53.
  64. Coccaro EF, Noblett KL, McCloskey MS. Attributional and emotional responses to socially ambiguous cues: validation of a new assessment of social/emotional information processing in healthy adults and impulsive aggressive patients. *J Psychiatr Res.* 2009;43:915–25.
  65. Fanning JR, Meyerhoff JJ, Lee R, Coccaro EF. History of childhood maltreatment in intermittent explosive disorder and suicidal behavior. *J Psychiatr Res.* 2014;56:10–7.
  66. Nickerson A, Aderka IM, Bryant RA, Hofmann SG. The relationship between childhood exposure to trauma and intermittent explosive disorder. *Psychiatry Res.* 2012;197:128–34.
  67. Lee R, Meyerhoff J, Coccaro EF. Intermittent explosive disorder and aversive parental care. *Psychiatr Res.* 2014;220:477–82.
  68. Felthous AR, Lake SL, Rundle BK, Stanford MS. Pharmacotherapy of impulsive aggression: a quality comparison of controlled studies. *Int J Law Psychiatry [Internet].* 2013;36:258–63.
  69. Coccaro EF, Lee RJ, Kavoussi RJ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in patients with intermittent explosive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:653–62.
  70. Reist C, Nakamura K, Sagart E, Sokolski KN, Fujimoto KA. Impulsive aggressive behavior: open-label treatment with citalopram. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:81–5.
  71. Feder R. Treatment of intermittent explosive disorder with sertraline in 3 patients. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:195–6.
  72. Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Greve KW, Adams D, et al. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clinical Psychopharmacol.* 2005;13:72–7.
  73. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2003;28:1186–97.
  74. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:575–9.
  75. Mattes JA. Levetiracetam in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:310–5.
  76. Mattes JA. Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1990;2:159–64.
  77. Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry.* 1976;133:1409–13.
  78. Kant R, Chalansani R, Chengappa KNR, Dieringer MF. The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:57–63.
  79. Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings SJ, Perry R, Bennett WG, et al. Behavioral efficacy of haloperidol and

- lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:650-6.
80. Gadow KD, Arnold LE, Molina BSG, Findling RL, Bukstein OG, Brown NV, et al. Risperidone added to parent training and stimulant medication: effects on attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder, and peer aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:948-59, e1.
81. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:849-54.
82. Mattes JA. Metoprolol for intermittent explosive disorder. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1108-9.
83. Williams DT, Mehl R, Yudofsky S, Adams D, Roseman B. The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1982;21:129-35.
84. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
85. Bowman Edmondson C, Cohen Conger J. A review of treatment efficacy for individuals with anger problems: conceptual, assessment, and methodological issues. *Clin Psychol Rev*. 1996;16:251-75.
86. McCloskey MS, Noblett KL, Deffenbacher JL, Gollan JK, Coccaro EF. Cognitive-behavioral therapy for intermittent explosive disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76:876-86.
87. Paone TR, Douma KB. Child-centered play therapy with a seven-year-old boy diagnosed with intermittent explosive disorder. *Int J Play Ther*. 2009;18:31-44.
88. McCloskey MS, Kleabir K, Berman ME, Chen EY, Coccaro EF. Unhealthy aggression: intermittent explosive disorder and adverse physical health outcomes. *Health Psychol*. 2010;29:324-32.
89. McCloskey MS, Ben-Zeev D, Lee R, Coccaro EF. Prevalence of suicidal and self-injurious behavior among subjects with intermittent explosive disorder. *Psychiatr Res*. 2008;158:248-50.