
APORTACIONES DE LA
PSICOFARMACOLOGÍA AL
TRATAMIENTO DE LOS
TRASTORNOS DE LA
PERSONALIDAD (II):
GRUPOS FARMACOLÓGICOS
EMPLEADOS EN EL
TRATAMIENTO DE LOS
TRASTORNOS DE
PERSONALIDAD

CONTRIBUTIONS OF PSY-
CHOPHARMACOLOGY FOR THE
TREATMENT OF PERSONALITY
DISORDERS (II): PHARMACO-
LOGICAL GROUPS EMPLOYED
IN THE TREATMENT OF THE
DISORDERS OF PERSONALITY

CECILIO ALAMO

MARIANO BETÉS

*Departamento de Farmacología,
Universidad de Alcalá, Madrid.*

FRANCISCO LÓPEZ-MUÑOZ

*Departamento de Farmacología,
Universidad de Alcalá, Madrid.
Universidad Camilo José Cela, Madrid.*

JUAN D. MOLINA MARTÍN

*Universidad Camilo José Cela, Madrid.
Unidad de Hospitalización,
Hospital Psiquiátrico Dr. Lafora, Madrid*

e-mail: candrader@medynet.com

RESUMEN

Desafortunadamente, los trastornos de personalidad han sido excluidos habitualmente de los ensayos farmacológicos por problemas conceptuales o de medida. Esta falta de estudios, más que la existencia de evidencia negativa, ha llevado a que tradicionalmente se haya considerado que los sujetos con un trastorno de personalidad no se pudieran beneficiar de un adecuado tratamiento farmacológico. Los pacientes que sufren trastorno de personalidad (TP) muestran un funcionamiento social e interpersonal significativamente peor, consu-

ABSTRACT

Unfortunately, personality disorders have been usually excluded from pharmacological trials due to conceptualization and measures problems. This lack of studies rather than negative evidence, has made that traditionally subjects suffering a personality disorder couldn't benefit from adequate drug treatment. Patients with personality disorder (PD) show significant impairment in the domain of interpersonal and social functioning and may use the resources of health and social services

miendo recursos socio-sanitarios con unos pobres resultados. En los TP, la farmacoterapia se utiliza para tratar aspectos específicos, como son los síntomas cognitivos perceptuales, afectivos o los derivados de la impulsividad. Debido a que es un fenómeno polimórfico, se utilizan diferentes tipos de psicofármacos, como por ejemplo, antipsicóticos, antidepresivos o estabilizadores del ánimo. Ha habido pocos intentos sistemáticos de validar los actuales algoritmos de tratamiento de los trastornos de personalidad severos. Esto ha hecho que en el momento actual no haya guías en la literatura para el uso de farmacoterapia en el manejo de los TP. El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión de los estudios sobre eficacia y tolerabilidad de los psicofármacos en los TP.

PALABRAS CLAVE

Trastornos de la personalidad, Psicofarmacología.

extensively, with little beneficial outcome. In PD, pharmacotherapy is used for the treatment of specific PD pathology facets, such as cognitive-perceptual, affective, or impulsivity symptoms. Due to the polymorphic phenomenology of the disorder, different classes of drugs are used, e.g., antipsychotics, antidepressants, or mood stabilizers. There has been little systematic attempt to validate current pharmacologic treatment algorithms for severe personality disorder. At present there are no clear guidelines in literature for the use of pharmacotherapy in the management of PD. The aim of this work is to perform a review of studies focusing on the efficacy and tolerability of psychopharmacology in the PD

KEY WORDS

Personality disorder, Psychopharmacology.

Como ya se había introducido en la primera parte de este trabajo (Alamo y cols., 2010) los fármacos estudiados en el tratamiento de los trastornos de personalidad pertenecen a todos los grandes grupos psicofarmacológicos: antipsicóticos, incluyendo neurolepticos clásicos y antipsicóticos atípicos, antidepresivos, desde tricíclicos e IMAOs hasta ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y venlafaxina, reguladores del humor, como las sales de litio, anticonvulsivantes clásicos, como la carbamazepina y el valproato, y ansiolíticos, especialmente las benzodiazepinas (Stoffers y cols., 2009).

En conjunto, se acepta, desde un acercamiento psicopatológico dimensional, que los trastornos de personalidad constituyen una afectación crónica del humor, impulsividad, agresividad, cognición o ansiedad, asumiendo un correlato biológico, más o menos complejo, para varias de estas dimensiones. Este paradigma facilita y justifica el abordaje psicofarmacológico de los trastornos de personalidad (Ricote Trigo y cols, 2010).

Disponemos en este momento de recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis, que nos hacen ver que un número creciente de ensayos clínicos adecuados (aleatorizados, doble-ciego y controlados) están empezando a revelar los beneficios de algunas medicaciones, enfocadas en el abordaje de síntomas específicos de algunos pacientes con TP (Mircoli y cols, 2010; Ingenhoven y cols, 2010; Lieb y cols, 2010; Stoffers y cols, 2009; Herpertz, 2009; Abraham y Calabrese, 2008).

A continuación presentamos una revisión de los resultados obtenidos en los estudios clínicos con los grupos de psicofármacos más empleados en el tratamiento de los distintos trastornos de personalidad.

ANTIPSICÓTICOS

Durante las décadas de 1970 y 1980, los antipsicóticos clásicos o neurolépticos fueron los fármacos más empleados en el tratamiento de los trastornos de personalidad. En la mayoría de los casos el empleo de estos agentes se hizo a dosis más bajas que las empleadas en el tratamiento de la esquizofrenia, existiendo la impresión de que los pacientes mejoraban desde el punto de vista sintomatológico y conductual.

Desde una perspectiva categorial, tan solo hemos recogido tres estudios clínicos (Tabla I) realizados con neurolépticos clásicos que incluían pacientes con trastorno esquizotípico, observándose que estos agentes mejoran en especial la sintomatología micropsicótica. Así, en un estudio abierto con 70 pacientes afectados por este trastorno, el haloperidol (dosis máxima de 12 mg/día/6 semanas) mejoró de forma leve o moderada el aislamiento social, la conducta extravagante y las ideas de referencia, en el 50% de los pacientes que finalizaron el estudio (Hymowitz y cols., 1986). En otro estudio con 52 pacientes afectados de trastorno esquizotípico o de TLP con episodios psicóticos transitorios de duración superior a tres meses (DSM-III-R), la administración de tiotixeno (9 mg/día) o de haloperidol (3 mg/día) mejoró de forma marcada las ideas paranoides, desrealización, ansiedad y depresión en el 84% de los casos (Serban y Siegel, 1984). En un tercer estudio, realizado en 50 pacientes esquizotípicos o TLP, bajo técnica doble-ciego y control frente a placebo, el tiotixeno (8,7 mg/día) disminuyó significativamente el psicoticismo, la ansiedad fóbica y las ideas de referencia. Sin embargo, el funcionamiento global y la sintomatología depresiva no mejoraron respecto al placebo (Goldberg y cols., 1986).

Los resultados de estos ensayos clínicos tienen limitaciones, ya que tan solo un estudio fue controlado, la duración de los mismos fue corta y las muestras eran muy heterogéneas, por incluir distintos porcentajes de pacientes con TLP. La alta tasa de abandono de la medicación, que fue mas frecuente en pacientes con sintomatología menos grave, se achacó a la intolerancia o a una mayor sensibilidad a los efectos adversos en esta población.

Tabla 1. Estudios clínicos con antipsicóticos clásicos en trastornos de personalidad

ANTIPSIKÓTICO CLÁSICO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
FLUPENTIXOL	TLP/THP	30	R, DC; CP	6 meses	FPX > P (disminución actos suicidas)	Montgomery y Montgomery, 1982
TIOTIXENO	TLP/TEP	52	R; DC; C	3 meses	TTX > HAL (ansiedad, rasgos desrealización)	Serban y Siegel, 1984
HALOPERIDOL	TLP/TEsP	64	R, C	5 sem	HAL > P; HAL > AMT	Soloff y cols., 1986
TIOTIXENO	TLP/TEsP	50	R, DC; CP	12 sem	TTX > P (síntomas psicóticos, fóbicos, obsesivo-compulsivos)	Goldberg y cols., 1986
TRIFLUOPERAZINA	TLP	16	Cruzado	6 sem	TFP = otros TTO activos (ansiedad/suicidio)	Cowdry y Gardner, 1988
HALOPERIDOL	TLP	90	R; DC; CP	5 sem	HAL > P (impulsividad, agresividad, depresión)	Soloff y cols., 1989
HALOPERIDOL	TLP /TEsP	108	R; DC; CP	5 sem	HAL = P	Soloff y cols., 1993
HALOPERIDOL	TLP	54	R, DC; C	21 sem	HAL > FNZ (irritabilidad)	Cornelius y cols., 1993
FLUPENTIXOL	TLP	13	Abierto	8 sem	Mejoría general sintomatología	Kutcher y cols, 1995
HALOPERIDOL	TLP	28	R, DC; C-OLZ	8 sem	HAL = OLZ (BPRS, CGI, BDHI)	Shaft y Shahveisi, 2010

TLP= Trastorno límite de la personalidad; TAP = T. Antisocial; TesP = T. Esquizotípico; TEP = T. Esquizoide; THP = T. Histriónico.

R = Randomizado; DC = Doble ciego; CP = Comparativo con placebo; C-OLZ = Comparativo con olanzapina; P = placebo.

FPX = flupentixol; TTX = tiotixeno; HAL = haloperidol; AMT = amitriptilina; ; TFP = trifluoperazina; FNZ = fenelzina; OLZ = olanzapina.

CGI = Clinical Global Impression; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; BDHI = Buss-Durkee Hostility Inventory.

Los estudios clínicos con neurolépticos en el TLP son más numerosos (Tabla I), existiendo al menos media docena de ellos realizados en la década de 1980, que pueden aportar datos de eficacia. La mayoría de los estudios tuvieron una duración de entre 5 y 6 semanas. Un estudio realizado con flupentixol depot, en pacientes con amplio historial de intentos de suicidio, tuvo una duración de 6 meses (Montgomery y Montgomery, 1982). Del conjunto de estos estudios parece deducirse que dosis bajas de neurolépticos mejoran de forma global la gravedad de la sintomatología, en especial la relacionada con el espectro psicótico, como ideas de referencia, ilusiones, ideación paranoide, así como la agresividad y la hostilidad asociada. Además, los neurolépticos muestran en estos estudios un amplio espectro de actividad, que incluye el humor depresivo, la impulsividad, la ansiedad y las ideas recurrentes de suicidio. Los pacientes en los que se obtienen mejores resultados con estos agentes a bajas dosis, son los que exhiben de forma primaria trastornos cognitivos y trastornos del espectro psicótico más graves.

Sin embargo, en un estudio más reciente realizado con haloperidol (Soloff y cols., 1993), el antipsicótico no superó al placebo. Como continuación de este estudio, el mismo grupo de trabajo incluyó a 54 pacientes, que habían mejorado con haloperidol, en una fase de continuación doble-ciego durante 16 semanas. El tratamiento con haloperidol sólo mejoró la irritabilidad, pero empeoró el nivel de depresión y la hipersomnía; además incrementó la tasa de abandonos (haloperidol 64% vs. placebo 28%). Algo parecido sucedió con un grupo de pacientes tratados con flufenazina (Cornelius y cols., 1993). Los autores señalan que la escasa eficacia observada con estos neurolépticos clásicos puede ser debida a que, en los estudios previos, el nivel de psicoticismo fuera más elevado. Para otros, la eficacia de los neurolépticos, mostrada en los estudios más antiguos, podría deberse a que en aquellos estudios los pacientes no cumplían criterios de TLP (Coccaro, 1998). De hecho, cuando las alteraciones cognitivo-perceptivas eran secundarias a labilidad afectiva y humor depresivo, los resultados con neurolépticos eran peores y la prolongación del tratamiento no resultaba beneficiosa para el paciente (Cornelius y cols., 1993). Asimismo, el impacto negativo de los efectos adversos de los neurolépticos, en pacientes con bajo nivel de psicoticismo, no pareció beneficiarles y además favoreció el abandono de la terapéutica (Sanislow y McGlashan, 1998).

En conclusión, desde el punto de vista de eficacia dimensional podemos señalar que dosis bajas de neurolépticos parecen superar al placebo en la reducción de los trastornos cognitivo-perceptivos (APA, 2001), así como en los síntomas paranoides, ideas de referencia, ilusiones, hostilidad y ansiedad. Asimismo, pueden disminuir la tendencia suicida, autoagresividad y la impulsividad en pacientes con TLP. La literatura aporta datos contradictorios sobre la eficacia de dosis bajas de neurolépticos en la sintoma-

tología depresiva; quizás puede mejorar en las primeras semanas de tratamiento pero empeora en los tratamientos de mantenimiento. El empleo de neurolépticos a largo plazo en los trastornos de personalidad no está avalado por estudios clínicos y por tanto debe sopesarse la posibilidad de aparición de discinesia tardía. Estos hechos han postulado el estudio de antipsicóticos atípicos en estos cuadros (APA, 2001).

El empleo de antipsicóticos atípicos en los trastornos de personalidad (Tabla II) se inició con clozapina, aunque no existen estudios controlados con este fármaco. En un trabajo preliminar, Frankenburg y Zanarini (1993) evaluaron 15 pacientes con TLP, en los que los síntomas psicóticos eran intensos, prolongados y de naturaleza atípica. La administración de clozapina disminuyó la sintomatología global, así como la sintomatología negativa y positiva (BPRS) en estos pacientes, pero no modificó la depresión ni otros síntomas. Sin embargo, se ha cuestionado la eficacia de este antipsicótico en la sintomatología del TLP por la presencia de patología grave del eje I. Con el fin de dilucidar este asunto, Benedetti y cols. (1998) realizaron un estudio abierto en 12 pacientes con TLP con sintomatología micropsicótica característica de este trastorno de personalidad. Se excluyeron pacientes con trastornos del eje I. En estas condiciones, la clozapina a dosis bajas (25 a 100 mg/día, de 4 a 16 semanas) disminuyó la sintomatología psicótica, a partir de las 3 semanas de tratamiento, lo que se acompañó de una mejoría sintomatológica global y del rendimiento cognitivo, así como de la conducta impulsiva y síntomas afectivos relacionados. Por otra parte, este agente ha sido empleado en 7 sujetos con TLP y psicosis persistente, hospitalizados por automutilaciones graves y violencia, resistentes a otras terapias antipsicóticas. La clozapina disminuyó los incidentes de automutilación y mejoró el funcionamiento global de estos pacientes (Chengappa y cols., 1999). Estos prometedores resultados con clozapina están limitados por la ausencia de estudios controlados y los inconvenientes de los controles hemáticos, y por el riesgo de agranulocitosis. Por todo ello, no puede considerarse como agente de primera elección, y ha dado pie al estudio de otros antipsicóticos atípicos en estos cuadros, inicialmente la olanzapina y la risperidona, y más recientemente la quetiapina y el aripiprazol.

La olanzapina (dosis media de 7,7 mg/día) ha sido evaluada en un estudio abierto de 8 semanas, realizado en 11 mujeres con TLP comórbido con distimia. Se observó una mejoría general en 18 de los 30 ítems estudiados del CSL-90, entre los que se incluía psicoticismo, paranoia, al igual que depresión, hostilidad y ansiedad fóbica. El estudio fue completado por nueve mujeres, destacándose como efecto adverso más llamativo un incremento ponderal de 4,03 kg (Schulz y cols., 1999). En otro estudio de igual duración, la olanzapina (2,5 a 20 mg/día/8 semanas) produjo una mejoría funcional en 10 pacientes con trastorno de la personalidad del grupo B (Zullino y cols., 2002).

Tabla 2. *Estudios clínicos con antipsicóticos atípicos en trastornos de personalidad*

ANTIPSIKÓTICO CLÁSICO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
CLOZAPINA	TLP	15	Abierto	2-9 meses	Mejoría sintomatología	Frankenburg y Zanarini, 1993
CLOZAPINA	TLP	12	Abierto	16 sem	Mejoría sintomatología	Benedetti y cols., 1998
OLANZAPINA	TLP	9	Abierto	8 sem	Disminución psicoticismo, ira, depresión	Schulz y cols., 1999
OLANZAPINA	TLP	28	R, DC; CP	6 meses	OLZ > P (salvo depresión)	Zanarini y cols., 2001
OLANZAPINA	TLP / TAP	10	Abierto	8 sem	Mejoría disfunción social	Zullino y cols., 2002
RISPERIDONA	TLP	15	Abierto	8 sem	Mejoría conducta agresiva-impulsiva	Rocca y cols., 2002
RISPERIDONA	TEsP	25	R, DC; CP	9 sem	RSP > P (PANSS)	Koenigsberg y cols., 2003
QUETIAPINA	TAP	4	Abierto	-	Disminución agresividad, irritabilidad, impulsividad	Walker y cols., 2003
OLANZAPINA	TLP	40	R, DC; CP	12 sem	OLZ > P (CGI-BPD)	Bogenshultz y Nurnberg, 2004
OLANZAPINA	TLP	60	R, DC; CP	12 sem	OLZ > P (mejoría impulsividad, agresividad, depresión y ansiedad)	Soler, 2005
QUETIAPINA	TLP	23	Abierto	12 sem	Mejoría impulsividad, depresión, ansiedad, irritabilidad y sociabilidad	Villeneuve y Lemelin, 2005
ARIPIRAZOL	TLP	3	Abierto	-	Mejoría sintomatología 2 pacientes (SCL-90R, BSL)	Mobascher y cols., 2006
ARIPIRAZOL	TLP	52	R, DC; CP	8 sem	ARP > P (HDRS, HARS, SLC-90; STAXI)	Nickel y cols., 2006

Tabla 2. Estudios clínicos con antipsicóticos atípicos en trastornos de personalidad

ANTIPSICÓTICO CLÁSICO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
QUETIAPINA	TLP	29	Abierto	12 sem	Disminución agresividad, depresión	Perrella y cols., 2007
QUETIAPINA	TLP	16	Abierto	8 sem	Mejoría sintomatología (GAF, SCL-90, BIS, SIB)	Adityanjee y cols., 2008
ARIPIPAZOL	TLP*	21	Abierto	12 sem	Mejoría sintomatología (BPRS, CGI, SOFAS, BPDSI, BIS-11)	Bellino y cols., 2008
OLANZAPINA	TLP	314	R, DC; CP	12 sem	OLZ = P (ZAN-BPD) Mejoría sintomatología	Schulz y cols., 2008
PALIPERIDONA	TLP	8	Abierto	12 sem	Mejoría sintomatología (BPRS, CGI, SOFAS, HDRS, HARS, BPDSI)	Bozzatello y cols., 2009
QUETIAPINA	TLP	41	Abierto	12 sem	Mejoría funcionalismo ejecutivo	Van Den Eynde y cols., 2009
RISPERIDONA	TEP, TesP, TPP	14	Abierto	6 meses	Mejoría sintomatología (PANSS, CGI, GAF)	Vasile y cols., 2010
OLANZAPINA	TLP	28	R, DC; C-HAL	8 sem	OLZ = HAL (BPRS, CGI, BDHI)	Shaft y Shahveisi, 2010

TLP= Trastorno límite de la personalidad; TAP = T. Antisocial; TesP = T. Esquizotípico; TEP = T. Esquizoide; TPP = T. Paranoide.

*Pacientes resistentes al tratamiento con sertralina.

R = Randomizado; DC = Doble ciego; CP = Comparativo con placebo; C-HAL = Comparativo con haloperidol.

OLZ = olanzapina; RSP = risperidona; ARP = aripiprazol; HAL = haloperidol.

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale; SCL-90 = Symptom Checklist; STAXI = State-Trait Anger Expression Inventory; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; CGI-BPD = Impresión Clínica Global para el Trastorno Límite de la Personalidad; GAF = Global Assessment of Functioning; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; BDHI = Buss-Durkee Hostility Inventory; SOFAS = Social and Occupational Functioning Assessment Scale; BPDSI = Borderline Personality Disorder Severity Index; ZAN-BPD = Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder; BIS-11 = Barratt Impulsiveness Scale; SIB = Scale for Interpersonal Behavior; BSL = Borderline Symptom List.

Soler y cols. (1999), han observado en otro estudio abierto de larga duración (6 meses), en el que enrolaron 6 pacientes con TLP, que el tratamiento con olanzapina (5-20 mg/día), asociado a terapia cognitivo conductual de grupo, disminuyó los episodios parasuicidas. Sin embargo, un paciente abandonó el estudio por efectos adversos y sólo tres completaron los seis meses de tratamiento. Este mismo grupo, amplió sus datos en un estudio posterior, ya bajo metodología doble-ciego y control con placebo, en el que se incluyeron 60 pacientes, seguidas durante 12 semanas. El tratamiento combinado olanzapina + terapia conductual se mostró mucho más efectivo en la mejoría de los síntomas depresivos, de ansiedad e impulsivos-agresivos y ocasionó un menor porcentaje de abandonos terapéuticos (Soler y cols., 2005).

Asimismo, se ha realizado un estudio piloto controlado y randomizado en 19 mujeres con TLP (DSM-IV) tratadas con olanzapina y 9 con placebo, durante seis meses. En todas las áreas sintomatológicas estudiadas, cognición (paranoia), afecto (ansiedad) impulsividad y relaciones interpersonales (SCL-90), excepto en la depresión, la olanzapina fue superior al placebo. Completaron el estudio el 40% de las mujeres tratadas con olanzapina y sólo el 11% de las tratadas con placebo. El tratamiento fue bien tolerado, no presentándose efectos adversos motores. Además, en este estudio el incremento de peso con olanzapina fue moderado (1,3 kg) (Zanarini y Frankenburg, 2001).

Más recientemente, se ha realizado un estudio con unas características metodológicas más estrictas; se trata de un estudio controlado, doble-ciego, comparativo entre olanzapina y placebo. Los pacientes (25 mujeres y 15 hombres) fueron diagnosticados de TLP, excluyéndose pacientes que presentaran comorbilidad con depresión, trastorno bipolar o esquizofrenia. Asimismo, se excluyó cualquier otra medicación diferente a olanzapina (dosis flexible de 2,5 a 20 mg/día). El estudio duró 12 semanas, evaluándose los resultados con la escala Impresión Clínica Global modificada para el TLP (CGI-BPD), siendo el criterio primario la mejoría global. Desde la 4ª semana, la olanzapina puntuó mejor que el placebo y la diferencia fue significativa al final del tratamiento. Si bien la tolerabilidad neurológica fue buena, el incremento de peso fue superior con el antipsicótico atípico (3,71 kg vs. 0,08 kg para el placebo) (Bogenschutz y Nurnberg, 2004).

En relación con la risperidona, existen estudios de casos de pacientes que valoran su eficacia en trastornos de personalidad desde el año 1997. Sin embargo, el primer estudio abierto se remonta al año 2002 e incluye una muestra pequeña, 15 pacientes con criterios de TLP, tratados durante 8 semanas con una dosis media de risperidona de 3,27 mg/día. Al final del estudio se observó una mejoría sintomatológica global del 21% vs. el inicio tratamiento (BPRS), así como de la función

general (29%). La hostilidad y agresividad mejoró (30%), junto con una tendencia a mejorar la sintomatología depresiva. Ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos adversos (Rocca y cols., 2002). Más recientemente se ha publicado un estudio doble-ciego y randomizado, en 25 pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad (DSM-IV; solo cinco casos de comorbilidad con TLP), con risperidona (15 pacientes tratados con dosis crecientes de 0,25 a 2 mg/día, frente a 10 pacientes con placebo, durante 9 semanas). Los resultados, valorados en la escala PANSS, indican una mejoría clínica y estadísticamente significativa de los pacientes tratados con risperidona respecto al placebo, tanto en sintomatología negativa como global, partir de la tercera semana y en sintomatología positiva a partir de la séptima semana. El número de abandonos por efectos adversos no fue significativamente diferente entre el grupo de risperidona y placebo (Koenigsberg y cols., 2003). Este estudio resulta prometedor en un cuadro donde la respuesta al tratamiento suele ser muy pobre y mal documentada.

El aripiprazol, un antipsicótico atípico que, por sus propiedades farmacológicas (agonista parcial de los receptores D_2 y $5HT_{1A}$), podría ser un medicamento útil en estos pacientes, sobre todo si presentan síntomas psicóticos y conductas de agresividad, fue inicialmente evaluado, de forma individual, en tres mujeres jóvenes (18-23 años) con TLP (Mobascher y cols., 2006), y de forma más sistemática en un ensayo doble-ciego, controlado con placebo (Nickel y cols., 2006). En este estudio se incluyeron 52 pacientes diagnosticados de TLP, que fueron aleatorizados para recibir 15 mg/día de aripiprazol ($n=26$) o placebo ($n=26$), durante 8 semanas. Los autores obtuvieron diferencias significativas en la puntuación de la escala STAXI (*State-Trait Anger Expression Inventory*) en el grupo tratado con aripiprazol. Finalmente, en los últimos años, se han publicado dos estudios abiertos de 12 semanas de seguimiento, que apuntan también la posible eficacia de la quetiapina (rango de dosis de 175 a 800 mg/día) en el manejo de la sintomatología de los pacientes con TLP (impulsividad, agresividad, funcionalismo social, rasgos depresivos y ansiosos (Villeneuve y Lemelin, 2005; Perrella y cols., 2007).

Los antipsicóticos atípicos se están empleando en la práctica clínica con gran profusión en el terreno de los trastornos de personalidad, pese a que existe una corta literatura que apoya su empleo. Son necesarios más estudios controlados, de una mayor duración, con mayores muestras de pacientes y más representativas de la realidad, en los que se considere la frecuente comorbilidad y el abuso de sustancias. Asimismo, son necesarios estudios que aporten un mejor conocimiento de las ventajas e inconvenientes de las frecuentes asociaciones farmacológicas que se emplean. Igualmente, la asociación con tratamientos psicoterapéuticos ayudará a centrar el papel de los antipsicóticos en la diana clínica más adecuada.

Mecanismos de acción de los antipsicóticos en los trastornos de personalidad

En estas patologías complejas en las que las bases fisiopatológicas están por dilucidar, hablar de mecanismos de acción farmacológicos debe ser entendido dentro del terreno de la hipótesis. La característica farmacológica más llamativa de los antipsicóticos es la capacidad que exhiben de fijarse sobre distintos receptores de neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) (Alamo y cols., 1995). Hemos de entender que esta acción a nivel de receptores se asimilaría a un interruptor que pone en marcha mecanismos neuronales más complejos. Puesto que los psicofármacos actúan sobre distintos tipos de receptores y los distintos antipsicóticos tienen mecanismos comunes, aunque también otros diferenciales, la resultante global será la consecuencia del conjunto de mecanismos modificados (Alamo y cols., 1996).

En este sentido, el bloqueo de receptores D_2 ha sido, durante bastante tiempo, el único mecanismo implicado en los efectos beneficiosos y adversos de los antipsicóticos. Sin embargo, con la introducción de nuevos agentes antipsicóticos, denominados atípicos, que exhiben una menor capacidad de producir efectos extrapiramidales y síndrome deficitario, entre otras características, se han empezado a explorar otros mecanismos de acción diferentes. En la actualidad, se postulan como mecanismos responsables de la atipicidad, además del bloqueo de receptores $5HT_2$, la acción agonista parcial sobre los receptores D_2 , junto con el papel de otros receptores dopaminérgicos, al igual que la participación de otros sistemas aminérgicos y no aminérgicos de neurotransmisión (Alamo y cols., 2002; 2003). De hecho estos agentes actúan sobre otros receptores dopaminérgicos (no solo D_2 , sino también D_1 , D_3 y D_4) y múltiples receptores de serotonina ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1D}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$ y $5-HT_7$). Otros receptores implicados en los efectos de los atípicos son los noradrenérgicos α_1 y α_2 , los histaminérgicos H_1 y los muscarínicos M_1 . Ni que decir tiene que las combinaciones posibles son múltiples, por lo que los antipsicóticos atípicos, además de diferenciarse de los neurolepticos clásicos, presentan entre si bastantes matices bioquímicos que se traducen por perfiles diferenciales, tanto desde el punto de vista de eficacia como de efectos adversos, que pueden ser observados con frecuencia por el clínico en sus pacientes (Alamo y cols., 1996; 2002).

Por tanto, los neurolepticos y en mayor medida los nuevos antipsicóticos, presentan un perfil bioquímico receptorial poco limpio, por lo que no podemos achacar un determinado efecto, beneficioso o adverso, de un antipsicótico a una diana específica y exclusiva. No obstante, simplificando, quizás en exceso, podrí-

amos señalar que el dato diferencial más llamativo entre neurolépticos y antipsicóticos atípicos sería la diferente relación de afinidad entre receptores 5HT₂ y D₂. En el caso de los atípicos la relación indicaría una mayor capacidad de bloqueo de receptores 5HT₂ sobre receptores D₂, mientras que en el caso de los neurolépticos el bloqueo D₂ superaría al 5HT₂ (Alamo y cols., 2002; Meltzer, 2004).

En relación con los rasgos de tipo cognitivo-perceptivo, hemos de señalar que existen pruebas de una base neurobiológica que guarda similitud con la esquizofrenia. Se hipotetiza que en estos cuadros existe una hiperfunción en las áreas subcorticales, responsables de la sintomatología positiva esquizofrénica y del cuadro tipo psicótico de los trastornos de personalidad, y una hipofunción dopaminérgica cortical frontal, hipofrontalidad, relacionada con la sintomatología negativa y deficitaria de la esquizofrenia y el déficit cognitivo de los trastornos de personalidad. En este sentido, los síntomas del tipo psicótico y trastornos de pensamiento, descritos en los pacientes con trastorno esquizotípico o TLP, parecen ser consecuentes al aumento de la actividad dopaminérgica. Así, se ha observado un incremento del ácido AHV, en pacientes con trastorno esquizotípico con predominio de síntomas de tipo psicótico (Siever y cols., 1991; 1993), así como en pacientes con TLP (Coccaro, 1998). Además, la anfetamina o el metilfenidato, que potencian el funcionalismo dopaminérgico, agravan la sintomatología psicótica en estos cuadros (Friedel, 2004). La administración de anfetamina a sujetos con TLP provocó, en la mitad de ellos, síntomas psicóticos (Schulz y cols. 1985), siendo estos más marcados en sujetos con trastorno comórbido de TLP y esquizotípico que en los que presentaban sólo TLP (Schulz y cols. 1988). El metilfenidato agrava asimismo la sintomatología de los pacientes con TLP (Lucas y cols., 1987). Estos datos, aunque no son selectivos, ya que estos agentes pueden alterar también la función noradrenérgica, implican un incremento funcional dopaminérgico en los síntomas neuronales del paciente psicótico.

A la luz de los datos expuestos, junto con la observación clínica de que los neurolépticos, a bajas dosis, muestran eficacia en la sintomatología de tipo psicótico, se ha establecido una relación entre bloqueo de receptores dopaminérgicos con los resultados de eficacia obtenidos en estos trastornos de personalidad. Así, el bloqueo de receptores D₂ producido por los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina o risperidona), podría explicar el efecto beneficioso sobre los síntomas psicóticos, paranoicos y otras alteraciones del pensamiento que se han observado en los pacientes con TLP o esquizotípicos. En conclusión, podríamos señalar que los antipsicóticos actúan mejorando la sintomatología de tipo psicótico de los trastornos de personalidad, al disminuir la hiperfunción dopaminérgica subcortical mediante el bloqueo de los receptores D₂.

Por otra parte el déficit cognitivo, caracterizado por dificultad en el aprendizaje, la memoria, el razonamiento y las funciones ejecutivas, se ha relacionado con una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal (Carrasco y Díaz, 2003). De hecho, la sintomatología negativa de la esquizofrenia, que guarda cierta similitud con este déficit cognitivo, se atribuye a una disminución de la función dopaminérgica en la corteza prefrontal, conocida como hipofrontalidad. Esta hipofunción se manifiesta por la existencia de una correlación entre disminución de los niveles del metabolito de dopamina AHV con síntomas deficitarios, como aislamiento social o disminución de afectividad (Siever y cols., 1993). Además, estudios de neuroimagen en sujetos con TLP, indican la existencia de cambios estructurales (disminución de volumen) y funcionales (metabolismo de glucosa y reducción de N-acetil-aspartato, medidor de integridad neuronal) para la actividad cognitiva en zonas críticas, como son el lóbulo frontal y el hipocampo. Todo ello parece indicar que los trastornos cognitivos no psicóticos, observados sobre todo en pacientes con TLP y trastorno esquizotípico (Siever y cols., 2002), así como en la esquizofrenia (Goldberg y cols., 2003), son consecuencia de un déficit de función dopaminérgica en corteza prefrontal.

En este sentido, se sabe que es necesario un tono dopaminérgico adecuado sobre los receptores D_1 corticofrontales para el normal funcionamiento de la memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas cognitivas. La corteza prefrontal dorsolateral es importante en el control cognitivo y está gobernada, mediante receptores D_1 , por terminaciones dopaminérgicas procedentes del área tegmental ventral (Arnsten y cols., 1994). Este efecto es bimodal, de forma que para un buen funcionamiento cognitivo son necesarios unos niveles moderados de dopamina. Niveles muy elevados de dopamina, como los que se producen por un intenso estrés, o muy bajos, como los que provoca la fenciclidina (antagonista glutamatérgico que disminuye niveles de dopamina en corteza prefrontal dorsolateral y límbica), empeoran el rendimiento cognitivo (Friedel, 2004). Brembs y cols. (2002) han propuesto, en este sentido, un mecanismo integrado de la función cognitiva. La activación de los receptores NMDA por el glutamato provoca una regulación al alza de los receptores D_1 , que a su vez libera acetilcolina en corteza prefrontal. Esta cadena de eventos puede manipularse farmacológicamente. El bloqueo de receptores NMDA (fenciclidina), D_1 (SCH-23390; haloperidol) o colinérgicos, empeora el rendimiento cognitivo, mientras que el agonista D_1 dihexihidrina, que libera acetilcolina, aumenta el rendimiento cognitivo en ratas y monos. Es muy interesante la observación de que los antipsicóticos atípicos, aunque no los clásicos, elevan asimismo los niveles de acetilcolina en corteza prefrontal, sin modificarlos en el núcleo estriado ni en el accumbens (Ichikawa y cols., 2002).

Si aceptamos la hipótesis propuesta anteriormente, podríamos explicar la eficacia de los neurolépticos en los trastornos cognitivos, siempre que se administren a dosis bajas, tal y como se recomienda en los trastornos de personalidad. El incremento de las dosis, que ocasionaría un bloqueo de forma no selectiva de receptores dopaminérgicos D_1 , así como su uso por tiempo prolongado, hechos que se han visto poco beneficiosos para estos pacientes, puede provocar, además de efectos adversos de tipo extrapiramidal, un cuadro denominado “síndrome deficitario de los neurolépticos”, caracterizado por una afectación cognitiva, disminución de la velocidad del pensamiento, dificultad de concentración y, en casos extremos, alogia y pobreza del lenguaje. Además, este síndrome deficitario puede afectar de forma negativa el éxito de otras modalidades terapéuticas, como la psicoterapia o la terapia cognitivo-conductual, pudiendo obstaculizar medidas de rehabilitación de estos pacientes (Alamo y cols., 2002).

De acuerdo con lo comentado, el papel de los antipsicóticos atípicos en la mejoría de esta sintomatología cognitivo-perceptiva deficitaria parece más explicable. Así, mientras que los neurolépticos disminuyen la liberación de dopamina en corteza prefrontal, contribuyendo con ello a un empeoramiento de la sintomatología deficitaria, los antipsicóticos atípicos aumentan el tenor de dopamina corticofrontal comparada con la existente en el núcleo accumbens (Kuroki y cols., 1999). Este efecto diferencial podría deberse a que los agentes atípicos bloquean los receptores $5-HT_2$ corticofrontales, lo que facilita la liberación de dopamina. A este nivel, los neurolépticos clásicos tienen un bajo nivel de ocupación $5-HT_2$ (Kapur y cols., 1999). Otros mecanismos de facilitación de la liberación de dopamina a este nivel serían la activación, directa o indirecta, de receptores $5-HT_{1A}$, junto con un antagonismo más débil de los receptores D_2 por parte de estos antipsicóticos atípicos (Ichikawa y cols., 2001). Además, como hemos comentado, la liberación de acetilcolina prefrontal por parte de los agentes atípicos, junto con la de dopamina, puede contribuir al efecto positivo de estos fármacos sobre la cognición, memoria y aprendizaje (Ichikawa y cols., 2002). Asimismo, el aumento del funcionalismo glutamatérgico facilita la cognición, mientras que su antagonismo, por ejemplo con fenciclidina, la empeora. Se sabe que tanto la clozapina como la olanzapina, en administración prolongada, previenen el efecto negativo de la fenciclidina, provocando una hiperactividad funcional de los receptores NMDA, lo que aumenta la transmisión glutamatérgica en corteza prefrontal y regiones límbicas, áreas postuladas como responsables del correcto funcionamiento cognitivo, así como de la disminución de la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Por el contrario, el haloperidol carece de estos efectos (Ninan y cols., 2003).

La inestabilidad afectiva es otro rasgo importante en los trastornos de personalidad. La literatura aporta datos contradictorios sobre la eficacia de dosis bajas de neurolépticos en la sintomatología depresiva; quizás puede mejorar en las primeras semanas de tratamiento, pero parece empeorar en los tratamientos de mantenimiento. Sin embargo, existe un consenso sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en algunos de los síntomas afectivos presentes en los pacientes con trastorno de personalidad.

Desde el punto de vista biológico, se ha relacionado clásicamente la inestabilidad afectiva con una alteración funcional de diversos neurotransmisores. Así, puede existir una hiperactividad colinérgica y noradrenérgica con hipoactividad serotoninérgica (Carrasco y Medina, 2003), sin que se pueda descartar la participación dopaminérgica en la labilidad afectiva de los trastornos de personalidad (Friedel, 2004). La implicación colinérgica se basa en la observación de que la fisostigmina, inhibidor de la colinesterasa que aumenta los niveles de acetilcolina, desencadena una respuesta disfórica en los pacientes con TLP y no en otros trastornos de personalidad. Este dato parece indicar la existencia de una hipersensibilidad de los receptores muscarínicos en la inestabilidad anímica (Steinberg y cols., 1997). Sin embargo, no se ha estudiado la eficacia de ningún agente antimuscarínico en estos trastornos de la personalidad. La actividad sobre receptores muscarínicos de clozapina y olanzapina, aunque no risperidona, (Richelson, 1999), podría contribuir al posible efecto antidepresivo de estos agentes en los trastornos de personalidad.

Por otra parte, se ha propuesto la existencia de una hiperactividad noradrenérgica en la labilidad afectiva de los pacientes con TLP. En este sentido, los antipsicóticos risperidona, clorpromazina, clozapina y tioridazina, al bloquear los receptores α_1 , al igual que lo hacen algunos antidepresivos tricíclicos, podrían actuar como antidepresivos o ansiolíticos. De igual modo, los antipsicóticos son también capaces de bloquear receptores α_2 -adrenérgicos. La risperidona es el bloqueante α_2 más potente, seguido de la clozapina. Por el contrario, el haloperidol carece prácticamente de afinidad por receptores α_2 -adrenérgicos. La capacidad de bloqueo α_2 sobre receptores presinápticos facilita la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina, lo que puede contribuir a disminuir el rasgo afectivo. (Richelson, 1999; Stahl y Shayegan, 2003). En este sentido, hemos de recordar que el antidepresivo mirtazapina emplea este mecanismo receptorial (Alamo y cols., 2002).

Además, la actuación de los antipsicóticos sobre la pléyade de receptores serotoninérgicos existentes puede contribuir al efecto positivo que presentan sobre la labilidad afectiva, en la que se ha postulado una disfunción serotoninérgica. De

hecho, la acción sobre receptores 5HT_{1A}, estimulados por algunos fármacos atípicos como la risperidona, quetiapina o ziprasidona puede modular, al igual que lo hace la bupiriona, la ansiedad, depresión, hostilidad e interacción social, además del rasgo cognitivo, memoria y atención (Millan, 2000). Asimismo, el bloqueo de receptores 5HT_{1D} presinápticos, efecto que presenta la ziprasidona y en menor medida la risperidona, aumenta la liberación de serotonina, lo cual, al menos teóricamente, puede contribuir al efecto ansiolítico y antidepresivo de estos agentes (Briley y Moret, 1993).

Recientemente se ha implicado a la dopamina en la labilidad afectiva que se observa en los pacientes con trastorno de personalidad. Algunos hechos avallan esta hipótesis (Friedel, 2004). Desde el punto de vista neuroanatómico, se sabe que las vías que conectan áreas de la corteza prefrontal con el núcleo accumbens y la amígdala, están asociadas con el reconocimiento y control de las emociones. Como se ha comentado anteriormente, la alteración dopaminérgica de estas vías podría explicar la dimensión afectiva observada en los pacientes con TLP. Esta aseveración se sustenta en estudios experimentales que relacionan la disfunción comentada con alteraciones en las conductas relacionadas con motivación, recompensa y estrés, así como en la irritabilidad, donde está también implicada la serotonina (Swann, 2003). En estos sujetos, un incremento de la función dopaminérgica en la amígdala puede provocar una respuesta afectiva, que no podría ser convenientemente modulada por la corteza prefrontal. Esta teoría, que implicaría un estado de hipofunción serotoninérgica acompañado de hiperfunción dopaminérgica, explicaría el papel de los antipsicóticos, con su capacidad de bloqueo dopaminérgico, en la mejoría de la dimensión afectiva que producen en los sujetos con TLP (Friedel, 2004).

Finalmente, continuando en el terreno de las hipótesis, algunos antipsicóticos, como la clozapina, aumentan los niveles del “brain derived neurotrophic factor” (BDNF), neurotrofina protectora de la plasticidad, conexiones y supervivencia neuronal (Bai y cols., 2003). Este efecto es similar al producido por múltiples antidepresivos y algunos reguladores del humor (Alamo y cols., 2002) por lo que también podrían estar en la base del efecto beneficioso de los antipsicóticos atípicos en la labilidad afectiva de los individuos con TLP.

Como puede observarse, son muchos los mecanismos que pueden explicar, dentro del plano teórico, el papel de los antipsicóticos en la labilidad afectiva de los sujetos con trastorno de personalidad. Ninguno de ellos ha podido demostrarse categóricamente, ni ninguno parece por sí solo ser suficiente para explicar este efecto beneficioso. Además, muchos de los datos comentados proceden de investigaciones experimentales en animales o clínicas en pacientes esquizofrénicos y

desconocemos los mecanismos afectados en individuos con trastorno de personalidad. No obstante, al igual que sucede en la esquizofrenia, quizás el perfil poco limpio de los atípicos sea el responsable, actuando sobre diferentes sistemas de neurotransmisión, de algunos de los efectos terapéuticos observados con estos antipsicóticos en el área de la labilidad afectiva.

Con respecto a la implicación biológica de la impulsividad y agresividad, éste es un tema sumamente complejo. De hecho, las teorías más recientes proponen como fundamento neuroquímico una reducción del funcionalismo serotoninérgico, que ha sido el más estudiado, junto a una alteración funcional del sistema noradrenérgico y una hiperfunción dopaminérgica. Además, otros sistemas neuroquímicos, como el colinérgico, gabérgico, opioidérgico o glutamatérgico, podrían estar implicados en este tipo de conductas (López-Muñoz y cols., 1999). La agresividad impulsiva parece estar directamente relacionada con una deficiencia central serotoninérgica. Esto se ha puesto de manifiesto en sujetos con distintos diagnósticos psiquiátricos y tipos de personalidad (Skodol y cols., 2002). Además, se ha observado, con técnicas de neuroimagen, la disfunción serotoninérgica en sujetos diagnosticados de TLP con agresividad impulsiva (Soloff y cols., 2000).

Para explicar el papel terapéutico de los antipsicóticos en la impulsividad existen evidencias de una interacción entre dopamina (DA) y serotonina (5-HT) en esta conducta. En individuos violentos se ha demostrado un nivel elevado de HVA y bajo de 5-HIAA (metabolitos de DA y 5-HT, respectivamente), relacionados con medidas interpersonales y conductuales de agresividad (Soderstrom y cols., 2001). La liberación de dopamina en el núcleo accumbens, provocada por la mayoría de drogas de abuso, está modulada por receptores 5-HT₂. La disminución del funcionalismo serotoninérgico frontoestriatal, descrita en distintos sujetos con conducta impulsiva, no modula la recompensa dopaminérgica inducida por las drogas (Friedel, 2004). En este sentido, la neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica, que modula las respuestas afectivas al medio, también parece estar alterada en casos de agresividad. Hay que recordar que áreas cerebrales tan importantes en la génesis de las conductas agresivas, como la amígdala, son extremadamente ricas en neuronas dopaminérgicas. El aumento de la actividad dopaminérgica aumenta la agresión irritativa y disminuye el índice de habituación a las crisis agresivas. En modelos animales, la administración de L-dopa instaura una conducta de automutilación, que es bloqueada por los antagonistas de receptores D₁ y por la clozapina, a dosis que no provoca sedación. Sin embargo, el haloperidol o la clorpromazina, bloqueantes predominantes D₂, carecen de este efecto protector. En estas condiciones pare-

ce razonable pensar que la acción más importante de los antipsicóticos, el bloqueo de receptores dopaminérgicos, disminuya estas conductas agresivas. Por otra parte, la modulación serotoninérgica que los agentes atípicos provocan puede influir en el efecto antiagresivo. De hecho, el estímulo de receptores 5-HT_{1A} inhibe el comportamiento agresivo en modelos animales (Sánchez y cols., 1998). Es destacable la acción de risperidona, quetiapina o ziprasidona, sobre este receptor.

Otro sistema de neurotransmisión implicado en el origen de las conductas agresivas es el noradrenérgico. Así se ha observado una correlación entre aumento de función noradrenérgica e irritabilidad y hostilidad verbal en individuos con TLP. Igualmente, se han determinado niveles elevados de MOPEG, metabolito de la noradrenalina, en la orina de suicidas y en LCR de sujetos con acentuadas conductas agresivas (Maiuro y Avery, 1996). Asimismo, se ha observado un aumento de la respuesta de la hormona del crecimiento a la administración de clonidina, un agonista α_2 -adrenérgico, en pacientes con agresividad impulsiva (Coccaro y cols. 1991). En este sentido, hay que resaltar también la existencia de una importante interacción funcional entre los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico que, actuando sobre receptores α_2 presinápticos en neuronas serotoninérgicas (heterorreceptores), modula la liberación de serotonina. Entre los agentes atípicos, la risperidona es el bloqueante α_2 más potente, seguido de la clozapina. Por el contrario, el haloperidol carece prácticamente de afinidad por receptores α_2 -adrenérgicos. El hecho de que el bloqueo α_2 facilite la liberación de dopamina en el núcleo estriado podría contrarrestar los efectos adversos secundarios al bloqueo D₂ en esta zona.

ANTIDEPRESIVOS

En los pacientes con trastornos de personalidad, la presencia de alteraciones del estado de ánimo (humor depresivo, labilidad afectiva e irritabilidad) permite justificar su abordaje con fármacos antidepresivos. La frecuente presencia de trastornos de depresión comórbida es otro argumento para el empleo de estos agentes, aunque una respuesta favorable en este sentido no es indicativa de una mejoría del trastorno de personalidad.

La Tabla III recoge algunos trabajos que han estudiado la respuesta de varios antidepresivos clásicos en ensayos clínicos abiertos y bajo técnica doble-ciego, en pacientes con trastorno límite, antisocial y esquizotípico de la personalidad.

Tabla 3. *Estudios clínicos con antidepresivos clásicos en trastornos de personalidad*

FÁRMACO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
Antidepresivos ADTs						
Amitriptilina	TLP / TEsP	64	R; DC; CP	5 sem	AMT = P; AMT < HAL	Soloff y cols., 1986
Amitriptilina	TLP	90	R; DC; CP	5 sem	AMT > P (solo en depresión)	Soloff y cols., 1989
Otros antidepresivos						
Mianserina	TLP / THP	38	R; DC; CP	6 meses	MNS = P	Montgomery y Montgomery, 1982
Tranicipromina	TLP	16	Cruzado; CP	6 sem	TCP > P (impulsividad y alteración humor)	Cowdry y Gardner, 1988
Fenelzina	TLP / TEsP	108	R; C	5 sem	FNZ > HAL; FNZ > P (ansiedad/agresividad)	Soloff y cols., 1993
<p>TLP = trastorno límite de la personalidad; TAP = T. Antisocial; TEsP = T. Esquizotípico; THP = T. Histriónico. AMP = amitriptilina; HAL = haloperidol; MNS = mianserina; TCP = tranicipromina; FNZ = fenelzina. R = Randomizado; DC = Doble ciego; CP = Comparativo con placebo; P = placebo.</p>						

Pese a algunos resultados empíricos iniciales de eficacia, los resultados obtenidos de estudios controlados con antidepresivos tricíclicos (ADT) no son concluyentes. Así, la amitriptilina no fue superior al placebo y mostró menos eficacia que el haloperidol en un estudio controlado en pacientes con TLP o esquizotípicos. Además, en algunos pacientes con TLP, con hostilidad manifiesta, se produjo un efecto paradójico con incremento de ideas suicidas y paranoia (Soloff y cols., 1986). En otro estudio controlado, este antidepresivo fue superior al placebo en pacientes con inestabilidad emocional y comorbilidad depresiva, pero mejoró solamente la sintomatología depresiva (Soloff y cols., 1989). La imipramina se comparó a fenelzina y placebo en depresión atípica comórbida con TLP, siendo inferior al IMAO y no diferenciándose del placebo (Parsons y cols., 1989). Debido a su cuestionable respuesta clínica, existencia de alternativas, letalidad potencial en sobredosis y a sus efectos anticolinérgicos, que pueden empeorar la dimensión cognitiva, los ADT no parecen estar indicados en los trastornos de personalidad.

Los IMAO tranilcipromina y fenelzina han sido también empleados en el tratamiento de los trastornos de personalidad, mostrando buenos resultados en el TLP, así como en la comorbilidad depresiva y en especial en las depresiones atípicas (Parsons y cols 1989; Cowdry y Gardner, 1988; Newton-Howes y Tyrer, 2003). Sin embargo, en un estudio comparativo en pacientes con TLP o esquizotípico de la personalidad, la fenelzina solo se mostró ligeramente superior al placebo o al haloperidol en la disminución de la hostilidad (Soloff y cols., 1993). En la actualidad, estos agentes no se consideran de primera línea en los trastornos de personalidad por sus efectos adversos, por su interacción con la tiramina de la dieta, que puede provocar crisis hipertensivas, y por existir alternativas más seguras.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) constituyen una buena alternativa a los antidepresivos clásicos por su aceptable seguridad en sobredosis, en comparación con los agentes clásicos, buena tolerabilidad, mejor adherencia al tratamiento y por presentar un perfil amplio de eficacia frente al humor depresivo, labilidad afectiva, impulsividad, irritabilidad, agresividad, automutilación e incluso en síntomas psicóticos (Northern, 1989; Cornelius y cols., 1990). Además, son los fármacos clínicamente mejor estudiados en estos pacientes (Tabla IV), al menos en el TLP.

Tabla 4. *Estudios clínicos con ISRS e IRSN en trastornos de personalidad*

FÁRMACO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
Fluoxetina	TLP	12	Abierto	6 meses	Mejoría general (75%)	Northern, 1989
Fluoxetina	TLP / TEsp	22	Abierto	12 sem	Mejoría síntomas conducta	Markovitz y cols., 1991
Sertralina	TP varios	11	Abierto	8 sem	Mejoría síntomas conducta	Kavoussi y cols., 1994
Venlafaxina	TLP	39	Abierto	12 sem	Mejoría síntomas conducta	Markovitz y Wagner, 1995
Fluoxetina	TLP	22	R; CP	13 sem	FLU > P (agresividad)	Salzman y cols., 1995
Fluoxetina	TAP	40	R; DC; CP	3 meses	FLU > P (impulsividad / agresividad)	Coccaro y Kavoussi, 1997
Venlafaxina	TEvP	6	Abierto	15 sem	Disminución ansiedad social y conducta de evitación	Altamura y cols., 1999

Tabla 4. *Estudios clínicos con ISRS e IRSN en trastornos de personalidad*

FÁRMACO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
Fluvoxamina	TLP	38	R, DC; CP	24 sem	FLV = P (impulsividad agresividad)	Rinne y cols., 2002
Fluvoxamina	TLP / TAP	50	R; C	6 meses	FLV/LIT mejoran adaptación social (TIEP)	La Malfa y cols., 2003
Fluoxetina	TLP	20	R; DC; CP	12 sem	FLU+TC=P+TC	Simpson y cols., 2004
Duloxetina	TLP	18	Abierto	12 sem	Disminución puntuación SOFAS, BPDSI e ítems de HSCL-90-SOM	Bellino y cols., 2010

TLP= Trastorno límite de la personalidad; TAP = T. Antisocial; TesP = T. Esquizotípico; TevP = T. Evitación. R = Randomizado; DC = Doble ciego; CP = Comparativo con placebo; P = placebo
 FLU = Fluoxetina; FLV = Fluvoxamina; LIT = Litio; TC = Terapia conductual.
 SOFAS = Social and Occupational Functioning Assessment Scale; BPDSI = Borderline Personality Disorder Severity Index; HSCL-90-SOM = Hopkins Symptoms Check-list Somatization Subscale.

La duración de los estudios con estos agentes ha sido habitualmente de 6 a 14 semanas, aunque existen estudios de continuación que han durado entre 6 y 12 meses. Algunos pacientes han mejorado con tratamientos de mantenimiento de hasta tres años. Todo ello ha hecho que los ISRS, en especial fluoxetina y sertralina, sean los fármacos de primera elección en los pacientes TLP con conductas desinhibidas e impulsivas.

El fármaco más estudiado de este grupo ha sido la fluoxetina (20 a 80 m/día) y con menos estudios la fluvoxamina y sertralina. La fluoxetina, en estudios abiertos (Coccaro y cols., 1990), así como en ensayos controlados y randomizados (Markovitz y cols., 1991; Simpson y cols., 2004), ha mostrado ser eficaz frente a la impulsividad y a la irritabilidad en los pacientes con TLP, siendo este efecto independiente de su acción sobre el humor, ya que aparece antes que el efecto antidepresivo (Coccaro y Kavoussi, 1997). Asimismo, los ISRS son considerados como agentes de primera elección cuando la irritabilidad e impulsividad se acompaña de otros síntomas afectivos (Salzman y cols., 1995; Silva y cols., 1997).

La sertralina y la venlafaxina han mostrado eficacia, en dos estudios abiertos, en este tipo de pacientes. La sertralina mejoró el espectro depresivo y la auto-

agresividad (Kavousi y cols., 1994, Markovitz, 1995), mientras que la venlafaxina, que además inhibe la recaptación de noradrenalina, mejoró la somatización (Markovitz y Wagner, 1995). Un estudio controlado con fluvoxamina, realizado en 38 mujeres con TLP, comórbido con depresión o ansiedad, puso de manifiesto que este ISRS mejoraba el componente afectivo, pero no modificó la impulsividad ni la irritabilidad en estas pacientes (Rinne, 2002). Es posible que existan diferencias de género respecto a la impulsividad que expliquen la falta de eficacia de este ISRS en mujeres.

Una prueba indirecta de la eficacia de los ISRS en la impulsividad viene dada por el hecho de que la suspensión del tratamiento puede provocar la reaparición de síntomas en estos pacientes. Este hecho debe ser tenido en cuenta en lo que a la duración del tratamiento se refiere.

Mecanismo de acción de los antidepresivos en los trastornos de personalidad

La implicación funcional serotoninérgica en la labilidad afectiva, así como en el rasgo impulsivo y agresivo presente en los trastornos de la personalidad, tal y como hemos comentado anteriormente, se apoya en diversas pruebas experimentales preclínicas y clínicas. El hecho de que aquellos agentes capaces de modular el funcionalismo serotoninérgico, como lo hacen los antidepresivos, sean capaces de mejorar esta sintomatología parece una prueba adicional.

Pese a que el mecanismo de acción bioquímico responsable de los efectos terapéuticos de los antidepresivos no se conoce exactamente, estos fármacos incrementan la transmisión serotoninérgica y/o noradrenérgica en el SNC. Así, la inhibición inespecífica de la recaptación de noradrenalina y serotonina constituye el cuerpo de acción antidepresiva de los ADT. Los ISRS potenciarían, de forma indirecta, la neurotransmisión serotoninérgica, al bloquear el transportador presináptico de serotonina. Con respecto a los IMAO, el aumento de monoaminas en la hendidura sináptica es secundario a la inhibición de este sistema enzimático inespecífico. Sin embargo, esta explicación resulta a todas luces incompleta, ya que si éste fuera el único mecanismo implicado, debería observarse una respuesta clínica casi inmediata. Sabemos que el incremento en las concentraciones sinápticas de serotonina y/o noradrenalina provoca en el SNC cambios bioquímicos secundarios o terciarios (regulación a la baja de receptores b-adrenérgicos y/o serotoninérgicos 5-HT₂, desensibilización de los autorreceptores dopaminérgicos, disminución de la densidad de los receptores adrenérgicos α_2 -presinápticos), que dan complejidad al mecanismo de acción de estos agentes (Alamo y cols., 2002).

En esta complejidad, nos interesa destacar un cambio adaptativo común a todos los antidepresivos: la capacidad de aumentar la neurotransmisión serotoninérgica en el SNC, a nivel de los receptores 5-HT_{1A}. En efecto, los ADT, por aumentar la sensibilidad de estos receptores, y los IMAO y los ISRS, por desensibilizar los receptores 5-HT_{1D} presinápticos, facilitan la liberación de 5-HT y, por ende, su interacción con los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos (Alamo y cols., 2002). Es de destacar que en los pacientes con TLP se ha podido demostrar que la función de este receptor está disminuida (Hansenne y cols., 2002). Por tanto, estos cambios adaptativos que llevan a un aumento de la función serotoninérgica sobre el receptor 5-HT_{1A} podrían mejorar aquellos aspectos dimensionales que están relacionados con una disfunción serotoninérgica, como pueden ser la labilidad afectiva y la impulsividad. Este incremento serotoninérgico elevaría el umbral ante los estímulos aversivos que hacen descargar la respuesta agresiva impulsiva (Coccaro y Kavoussi, 1997).

Por otra parte, puesto que en la impulsividad parece existir una alteración funcional noradrenérgica (Swann, 2003), se piensa que la variable respuesta observada con los ADT y con los IMAOs, pese a potenciar mecanismos serotoninérgicos, pueda deberse a la potenciación del funcionamiento noradrenérgico que ambos grupos de fármacos producen. De hecho, tanto la tranilcipromina como la amitriptilina pueden agravar conductas agresivas en sujetos con TLP (Soloff y cols, 1986), así como con cuadros depresivos (Coccaro y Siever, 2000). En estos pacientes, la manifestación de impulsividad y agresividad tras el tratamiento con ADT no se acompaña de una falta de respuesta en el rasgo afectivo, lo que podría indicar que en éste, la implicación monoaminérgica afectaría al funcionalismo tanto de la serotonina como de la noradrenalina, que mejorarían al bloquear la recaptación de ambas monoaminas.

Finalmente, en el terreno de las hipótesis, la acción antiagresiva de los antidepresivos podría enmarcarse dentro de la capacidad que tienen de modular receptores de aminoácidos excitatorios. En este sentido, se sabe que un balance alterado entre las funciones glutamatérgica y gabérgica puede traducirse en conductas agresivas. Así, la estimulación de receptores NMDA por el glutamato facilita estas conductas (Swann, 2003). Los antidepresivos, modulando a la baja a los receptores NMDA, hecho que se pone de manifiesto con los ISRS, ADT e IMAOs, así como con la electroconvulsivoterapia (Alamo y cols., 2002), podrían también disminuir las conductas agresivas observadas en los trastornos de personalidad.

EUTIMIZANTES Y ANTICONVULSIVANTES

Durante las dos últimas décadas, diferentes estudios han confirmado el efecto positivo de las sales de litio y de los antiepilépticos clásicos sobre la sintomatología impulsiva y las alteraciones del estado de ánimo, por lo que estos fármacos han constituido el tratamiento de primera elección en el manejo del trastorno bipolar. Del mismo modo, han demostrado cierta utilidad en algunos trastornos de personalidad (Tabla V) que cursan con los rasgos sintomatológicos comentados, sobre todo el TLP, y en menor medida, y con menos experiencia documental, en el trastorno histriónico y narcisista (Pérez y cols., 2003).

Tabla 5. *Estudios clínicos con eutimizantes en trastornos de personalidad*

FÁRMACO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
Litio	TAP	12	Cruzado; CP	4 sem	LIT > P (agresividad)	Sheard, 1971
Litio	Carácter Inestable	21	Cruzado; CP	6 sem	LIT > P (cambios del humor)	Rifkin y cols., 1972
Litio	TAP	66	R; CP	3 meses	LIT > P (agresividad)	Sheard y cols., 1976
FAEs clásicos						
Carbamazepina	TLP	16	Cruzado; CP	6 sem	CBZ > P (depresión, falta control)	Cowdry y Gardner, 1988
Valproato	TLP	11	Abierto	8 sem	Moderada mejoría sintomatología	Stein y cols., 1995
Valproato	TLP	30	Abierto	6 sem	Reducción de agitación y ansiedad	Wilcox, 1995
Valproato	TP	10	Abierto	8 sem	Mejoría conducta agresiva-impulsiva	Kavoussi y Coccaro, 1998
Valproato	TLP	16	R; DC; CP	10 sem	VLP > P	Hollander y cols., 2001
Valproato	TLP	30	R; DC; CP	6 meses	VLP > P (agresividad)	Frankenburg y Zanarini, 2002
Valproato	TLP, TAP	96	R; DC; CP	12 sem	VLP > P (agresividad, impulsividad, irritabilidad)	Hollander y cols., 2003

Tabla 5. *Estudios clínicos con eutimizantes en trastornos de personalidad*

FÁRMACO	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
Valproato	TLP	52	R; DC; CP	12 sem	VLP > P (agresividad impulsiva)	Hollander y cols., 2005
Valproato	TLP	20	Abierto	12 sem	VLP-ER mejora la sintomatología general del TLP	Simeon y cols., 2007
NUEVOS FAES						
Lamotrigina	TLP	8	Abierto	4 meses	Reducción ideas suicidas, impulsividad, abuso drogas.	Pinto y Akiskal, 1998
Topiramato	TLP	29	R; DC; CP	8 sem	TPM > P (STAXI)	Nickel y cols., 2004
Topiramato	TLP	56	R; DC; CP	10 sem	TPM > P (SCL, SF-36, IIP)	Loew y cols., 2006
Lamotrigina	TLP	28	R; DC; CP	12 sem	LAM > P (ALS, ZAN-BPD)	Reich y cols., 2009

TLP = Trastorno límite de la personalidad; TAP = T. Antisocial.
R = Randomizado; DC = Doble ciego; CP = Comparativo con placebo; P = Placebo.
LIT = Litio; CBZ = Carbamazepina; VLP = Valproato; VLP-ER = Valproato de liberación prolongada;
TPM = Topiramato.
STAXI = State-Trait Anger Expression Inventory; SCL = Symptom-Checklist; SF-36 = SF-36 Health Survey;
IIP = Inventory of Interpersonal Problems; ALS = Affective Liability Scale; ZAN-BPD = Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder.

Los eutimizantes (litio, carbamazepina y valproato), en el marco de los trastornos de la personalidad, tienen su lugar preferencial en el manejo de los rasgos afectivos e impulsivos del TLP, aunque su nivel de evidencia clínica sólo se basa en estudios abiertos o no controlados. El litio ha sido el fármaco mejor estudiado y existen varios estudios doble-ciego, randomizados y controlados con placebo que demuestran su eficacia en manifestaciones de agresividad impulsiva (APA, 2001). En estos casos, el carbonato de litio puede ser considerado un tratamiento de primera elección (Links y cols., 1990). Por su parte, en este tipo de trastorno de personalidad, la carbamazepina puede ser útil, siempre como tratamiento de asociación, en pacientes con disforia de tipo histeroide (Gardner y Cowdry, 1986), mientras el valproato en pacientes adolescentes con trastorno conductual disruptivo (APA, 2001).

El litio ha sido empleado en distintos cuadros psiquiátricos de difícil tratamiento, entre los que se encuentran los trastornos de la personalidad. Si bien las sales de litio se han utilizado con cierto éxito en el manejo de conductas agresivas asociadas a trastornos bipolares (Corrigan y cols., 1993) y en pacientes con retraso mental (Worrall y cols., 1975; Craft y cols., 1987), también se ha evidenciado la superioridad del litio (niveles séricos entre 0,6 y 1 mEq/l) sobre placebo en un estudio doble-ciego con reclusos carcelarios afectados de trastorno antisocial de la personalidad (Sheard y cols., 1976), y en sujetos con TLP (Sheard, 1975; Sheard y cols., 1976; LaWall y Wesselius, 1982). El estudio más contrastado con este fármaco fue realizado por Links y cols. (1990). Se trata de un estudio doble-ciego, cruzado, controlado con placebo y comparativo con desipramina, en 17 pacientes con TLP (dosis media de litio 985,7 mg/día, durante 6 semanas). Los efectos más significativos se obtuvieron en el control del rasgo impulsivo. El principal inconveniente de este fármaco es que precisa una estrecha monitorización para evitar aumentos tóxicos de la litemia.

La carbamazepina es un derivado iminodibencílico, con una estructura química muy parecida a la de los ADT, que posee unas propiedades anticonvulsivantes contrastadas. Su utilidad en el tratamiento del trastorno bipolar fue descrita a principios de la década de 1970, habiéndose comprobado su eficacia mediante estudios clínicos abiertos y controlados. La carbamazepina también ha sido propuesta como fármaco de elección en el tratamiento de ciertos pacientes agresivos (Neppe, 1982). Este hecho es justificado por Post (1988) por las acciones de este fármaco a nivel de los sistemas de neurotransmisión gabérgico, noradrenérgico, colinérgico y dopaminérgico, todos los cuales han sido implicados en las bases etiopatogénicas de la agresividad. La carbamazepina también se ha mostrado eficaz en mujeres con TLP, aunque hay que tener precaución por el riesgo de desencadenar, en estas pacientes, cuadros depresivos de tipo melancólico (Gardner y Cowdry, 1986). Sin embargo, en un pequeño estudio controlado en pacientes con TLP (n=20), excluidos aquellos con trastornos comórbidos del eje I, no se obtuvieron resultados significativos de eficacia con carbamazepina, tanto en los rasgos afectivos o cognitivo-perceptivos, como en los rasgos impulsivos (De la Fuente y Lotstra, 1994).

Por su parte, el valproato se ha mostrado incluso superior a la carbamazepina en la reducción de actos violentos en pacientes psicóticos crónicos hospitalizados (Alam y cols., 1995). Además, el valproato, en estudios controlados, ha demostrado su eficacia, aunque limitada, en la sintomatología depresiva en sujetos con TLP (Hollander y cols., 2001). Mejores resultados se han obtenido en el control de los rasgos impulsivos / agresivos en pacientes con este tipo de trastor-

no de la personalidad, según datos obtenidos tanto de estudios abiertos (Wilcox, 1994; Wilcox, 1995; Stein y cols., 1995; Kavoussi y Coccaro, 1998), como controlados (Frankenburg y Zanarini, 2002; Hollander y cols., 2003; 2005). Wilcox (1995), en un estudio abierto sobre 30 pacientes ingresados, observó una reducción de la ansiedad y de la agitación después de 6 semanas de tratamiento. Stein y cols. (1995) enrolaron, en un estudio abierto, 11 pacientes ambulatorios cooperadores con TLP tratados exclusivamente con valproato (dosis de 50 a 100 mg/ml) durante 8 semanas. La mitad de los pacientes que completaron el estudio mejoraron los rasgos de impulsividad, irritabilidad y ansiedad, aunque no hubo diferencias significativas en los rasgos depresivos. Datos parecidos fueron aportados por Kavoussi y Coccaro (1998), en 10 pacientes con conductas impulsivas agresivas dentro del grupo B de los trastornos de personalidad, tratados durante 4 semanas con valproato (reducción de más del 50% en las puntuaciones de las escalas de agresividad e irritabilidad en 6 de los 10 pacientes), y por Simeon y cols. (2007) con una formulación galénica de valproato de liberación prolongada. Finalmente, Frankenburg y Zanarini (2002), en un estudio doble-ciego, controlado con placebo, en 30 mujeres con TLP y trastorno bipolar tipo II comórbido, han encontrado una mejoría significativa en los rasgos de agresividad y hostilidad, mejorando la capacidad de relación interpersonal, mediante la aplicación del SCL-90. Estos datos han sido confirmados posteriormente en sendos estudios del mismo grupo (Hollander y cols., 2003; 2005), mediante el empleo de la Overt Aggression Scale (OAS) y la Barratt Impulsiveness Scale (BIS).

En relación a los nuevos agentes anticonvulsivantes, el fármaco más estudiado en este tipo de pacientes es el topiramato. En un reporte de casos, el topiramato se mostró eficaz en el control de actos de automutilación en un paciente con TLP (Cassano y cols., 2001), lo que ha dado pie a la puesta en marcha de varios estudios controlados con placebo, bajo diseño doble-ciego. Nickel y cols. (2004) estudiaron el efecto de topiramato sobre el rasgo de agresividad en 29 mujeres diagnosticadas de TLP, que fueron evaluadas mediante la aplicación de la escala STAXI. Tras 8 semanas de tratamiento, en el grupo topiramato se obtuvieron diferencias significativas vs. placebo en las diferentes subescalas de irascibilidad de hasta el 24%. Por su parte Loew y cols., (2006) condujeron un estudio más amplio, en el que incluyeron 56 mujeres diagnosticadas de TLP, y analizaron la influencia del tratamiento con topiramato en los síntomas psicopatológicos de estas pacientes, así como en su calidad de vida y en sus relaciones interpersonales. La mitad de la muestra (n=28) fue tratada con dosis de 28-200 mg/día de topiramato y la otra mitad fue incluida en el grupo placebo. Después de 10 semanas de tratamiento se obtuvieron diferencias estadísticamente signi-

ficativas en todas las escalas aplicadas, que evaluaban síntomas de somatización, ansiedad, hostilidad, etc. Los cambios no fueron significativos en la evaluación de los rasgos obsesivo-compulsivos, en la ideación paranoide y en el componente de psicoticismo de las pacientes. Adicionalmente, las pacientes del grupo topiramato experimentaron una pérdida de peso estadísticamente significativa vs. placebo.

Por su parte, la lamotrigina ha mostrado su eficacia en diferentes manifestaciones del espectro bipolar, como la manía aguda, cuadros bipolares refractarios, tratamiento de mantenimiento, recurrencias depresivas, ciclación rápida y depresión bipolar, existiendo trabajos que confirman incluso una mayor eficacia que el valproato y la carbamazepina. Con respecto a los trastornos de personalidad, se han publicado recientemente algunos estudios abiertos que apuntan la utilidad de este agente. Pinto y Akiskal (1998) han publicado una serie de casos de pacientes (n=8) con TLP, en el que 3 de los 8 pacientes exhiben una buena respuesta a lamotrigina. Más recientemente Preston y cols. (2004), en un estudio retrospectivo de pacientes con trastorno bipolar tratados con lamotrigina, estudiaron la presencia y la mejoría de las cuatro dimensiones DSM-IV del TLP en estos pacientes. En los pacientes con trastorno comórbido (50%), los rasgos de trastorno de la personalidad mejoraron con el tratamiento con lamotrigina.

Con respecto al resto de los nuevos fármacos anticonvulsivantes (gabapentina o tiagabina), la experiencia clínica en el manejo de pacientes con trastorno de personalidad es muy limitada. En un estudio se ha confirmado la posible utilidad de gabapentina, como herramienta de potenciación de quetiapina, en 4 pacientes con trastorno antisocial de la personalidad con rasgos de labilidad emocional (Walker y cols., 2003).

Zanarini y Frankenburg (2002), en un ensayo controlado, doble-ciego, estudiaron la eficacia del ácido etil-eicosapentanoico (E-EPA), de la familia de los ácidos grasos omega-3, en mujeres con TLP. Después de 8 semanas de tratamiento, observaron una significativa reducción de la agresividad y de la depresión. Este estudio preliminar puede ser el inicio de la investigación de una nueva serie de fármacos en el tratamiento del TLP.

Mecanismo de acción del litio y de los anticonvulsivantes en los trastornos de personalidad

El litio es capaz de contrarrestar ciertas manifestaciones sintomatológicas (insomnio, agitación, verborrea, hiperactividad, etc.) en algunos trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar, actuando como un agente “normalizador” sobre sistemas funcionales hiperactivos, pero sin afectarlos cuando se encuen-

tran en condiciones basales normofuncionales. Por ejemplo, el litio inhibe la actividad adenilatociclasa estimulada por diversos agentes (noradrenalina, dopamina, histamina, etc.) y, de igual modo, puede inhibir el recambio (*turnover*) de fosfoinositoles estimulado por diversas sustancias (acetilcolina, etc.), sin alterar a ambos sistemas cuando se encuentran en condiciones de funcionamiento basal (Cuenca y cols., 2000). Estos hechos podrían contribuir a explicar la eficacia del litio en ciertas dimensiones sintomatológicas de los trastornos de personalidad, como la agresividad y la labilidad emocional, caracterizadas por su aparición explosiva.

Una característica del litio es que posee la capacidad de modificar la distribución iónica (sodio, calcio y magnesio) a ambos lados de la membrana celular, atravesando los canales de sodio voltaje-dependientes. En este sentido, se ha sugerido que la bomba Na^+/K^+ dependiente sería deficitaria en la enfermedad bipolar, lo que provocaría, por un lado, un aumento de la excitabilidad neuronal, que sería responsable del proceso maníaco y por otro, una disminución de la liberación de neurotransmisores, que se correspondería con la fase depresiva. El litio actuaría sustituyendo al sodio en condiciones de funcionamiento anómalo de la bomba, acercando los potenciales de membrana a la normalidad. Asimismo, el litio, compitiendo con los *locus* de fijación del calcio, afectaría los procesos de liberación de neurotransmisores calcio-dependientes (por ejemplo, noradrenalina o dopamina), ejerciendo una acción moduladora de la neurotransmisión, que explicaría el efecto normalizador de este agente en varios trastornos psiquiátricos (Cuenca y cols., 2000), incluyendo los de la personalidad.

A nivel cerebral, el litio disminuye el funcionalismo dopaminérgico en el SNC, al disminuir la hipersensibilidad de receptores postsinápticos. Este efecto lo ejerce el litio fundamentalmente a título preventivo (Cuenca y cols., 2000), lo que podría explicar, dentro del terreno de las hipótesis, su moderada eficacia en el control de la sintomatología impulsiva y agresiva de ciertos trastornos de personalidad. En tratamiento crónico, el litio facilita la liberación de noradrenalina, al atenuar la acción de receptores α_2 presinápticos. Sin embargo, el litio disminuye la acción de la noradrenalina sobre los receptores β -adrenérgicos (Cuenca y cols., 2000), lo que puede explicar la inhibición de la euforia inducida por la anfetamina y traducirse por un posible efecto antiagresividad.

Por otro lado, las acciones del litio sobre el funcionalismo serotoninérgico han sido ampliamente estudiadas. En este sentido, se postula que el efecto anti-depresivo del ión pueda deberse a una potenciación de la acción serotoninérgica en el SNC, que se pone de manifiesto en tratamiento prolongado, afectando a vías serotoninérgicas ascendentes (Cuenca y cols., 2000), lo que podría explicar su

efecto sobre las manifestaciones afectivas de algunos trastornos de personalidad. La disminución de la actividad noradrenérgica central por parte del litio, así como el aumento de la actividad serotoninérgica que ejerce este fármaco podría justificar, desde la perspectiva de la racionalidad, su empleo en el tratamiento de pacientes agresivos (Caley, 1996).

Los efectos del litio sobre el sistema gabérgico han sido menos estudiados. No obstante, parece que el litio aumenta los niveles de este neurotransmisor (Cuenca y cols., 2000). De hecho, en algunos pacientes bipolares y depresivos, se ha observado una disminución de los niveles de GABA, que se incrementan tras la administración de litio. Es importante señalar que tanto la carbamazepina como el valproato, así como algunos nuevos antiepilépticos empleados en el tratamiento del trastorno bipolar, a través de diferentes mecanismos, potencian la transmisión gabérgica, por lo que este efecto puede tener importancia en el mecanismo de acción de estos fármacos en los trastornos de personalidad.

Finalmente, hay que mencionar que el litio produce la estabilización de las proteínas G en su forma inactiva o trimérica (subunidades α , β , γ). Es de destacar que diversos investigadores han demostrado la existencia de alteraciones en la función de las proteínas G en algunos trastornos psiquiátricos. Este efecto también es compartido por otros eutimizantes, como el valproato. El litio interviene en los principales sistemas de segundos mensajeros que, a su vez, interaccionan con las proteíncinasas que, mediante la fosforilización, regulan un gran número de proteínas neuronales, como enzimas, receptores, canales iónicos, segundos mensajeros, implicadas en la neurotransmisión, así como proteínas del citoesqueleto, mielínicas y de las vesículas, factores de transcripción, rodopsina y moléculas de adhesión neural (Cuenca y cols., 2000). Estos hechos intracelulares podrían tener cierta trascendencia en los efectos del litio en pacientes con determinados tipos de trastornos de personalidad.

Con respecto a los clásicos agentes anticonvulsivantes, la carbamazepina posee la capacidad de disminuir la actividad de la adenilatociclasa estimulada por dopamina y noradrenalina, fenómeno que comparte con el litio (Cuenca y cols., 2000; Alamo y cols., 2003), por lo que se piensa que estos efectos estén relacionadas con el efecto de ambos agentes sobre rasgos de personalidad de tipo excitador. Por su parte, el ácido valproico y su sal sódica (valproato) incrementan los niveles de GABA, fenómeno que comparte con benzodiazepinas y otros anticonvulsivantes modernos (gabapentina, tiagabina, vigabatrina), postulados como eutimizantes (Cuenca y cols., 2000; Alamo y cols., 2003). La marcada eficacia del valproato en el control de los rasgos impulsivos y agresivos de los pacientes con TLP podría radicar, al menos en parte, en su acción sobre el funcionamiento gabérgico.

Los nuevos anticonvulsivantes están dotados de mecanismos de acción muy diferenciados, y en muchos casos bastante inespecíficos. El mecanismo de acción de la lamotrigina podría estar relacionado con la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, aunque también bloquea los canales del sodio voltaje-dependientes, por lo que produce un cierto grado de estabilización de las membranas neuronales. Además, posee capacidad bloqueante de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ (Alamo y cols., 2003). Ambos hechos, explicarían, desde una visión teórica, las acciones antiagresivas y reguladoras del estado de ánimo de la lamotrigina. Por su parte, el efecto del topiramato sobre estos mismos rasgos podría fundamentarse en su acción potenciadora de la actividad del GABA, junto con una capacidad bloqueante de la actividad del glutamato sobre los receptores AMPA-kainato. La gabapentina, un análogo estructural del GABA, actúa incrementando la síntesis de GABA, al potenciar la acción de la enzima GAD (descarboxilasa del ácido glutámico), aumentando, secundariamente, la tasa de este neurotransmisor inhibitor en la hendidura sináptica (Alamo y cols., 2003).

ANSIOLÍTICOS

El rasgo ansioso presente en la mayor parte de los trastornos de personalidad hace que los ansiolíticos, y fundamentalmente las benzodiazepinas, sean una herramienta terapéutica potencialmente útil en estos pacientes. No obstante, su utilidad principal se circunscribe al alivio, generalmente a corto plazo, de los síntomas de ansiedad, así como al control de las conductas agresivas/impulsivas, que pueden acompañar a estos trastornos. Esto hace que su eficacia, justificada por el aumento de la actividad gabérgica central que ocasionan, sólo sea parcial en este tipo de pacientes.

En el tratamiento de la labilidad afectiva presente en el TLP, las benzodiazepinas (alprazolam y clonazepam) sólo aportan datos clínicos procedentes de estudios abiertos, de informes de casos y otros estudios no controlados, carentes del suficiente rigor metodológico (Tabla VI) (APA, 2001). En la revisión de un caso, el clonazepam se ha mostrado útil, como agente de asociación, en el tratamiento de la impulsividad, ansiedad y agresividad de pacientes con TLP (Freinhar y Alvarez, 1985).

Tabla 6. *Estudios clínicos con ansiolíticos en trastornos de personalidad*

ANSIOLÍTICOS BZDs	DIAGNÓSTICO TP (DSM)	N	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	RESULTADOS	AUTORES
Oxazepam	TAP / TPAP	65	R; CP	4 sem	OXZ > CDZ > P (agresividad, ansiedad)	Lion, 1979
Alprazolam	TLP	16	Cruzado; CP	6 sem	Incremento suicidio, episodios de descontrol	Cowdry y Gardner, 1988
Alprazolam	TEvP	14	Abierto	3 meses	Mejoría rasgos evitación	Reich y cols., 1989

TLP= Trastorno límite de la personalidad; TAP = T. Antisocial; TPAP = T. Pasivo agresivo; TevP = T. Evitación.
R = Randomizado; CP = Comparativo con placebo; P = Placebo.
OXZ = Oxazepam; CDZ = Clordiazepóxido.

Sin embargo, las benzodiazepinas ocasionan una serie de efectos secundarios que pueden ser muy relevantes y que desaconsejan su utilización a largo plazo en estos pacientes, como defectos cognitivos y mnésicos, disminución de la capacidad de atención y concentración, síndromes de retirada, fenómenos de dependencia, etc. Además, estos fármacos pueden ocasionar, dado su efecto desinhibidor, episodios de agresividad paradójica en algunos pacientes (Dietch y Jennings, 1988), aunque son de carácter raro y sólo ocurren con altas dosis o en pacientes predispuestos, especialmente en individuos jóvenes o mayores de 65 años (Bond y Lader, 1979; Van der Bijl y Roelofse, 1991). De hecho, en el estudio doble-ciego y controlado con placebo de Cowdry y Gardner (1988), realizado en una muestra de pacientes con TLP e historia de alteraciones conductuales, además de carbamazepina, trifluoperazina y tranilcipromina, se utilizó alprazolam (dosis media de 4,7 mg/día), y se observó un incremento de la ideación suicida y de episodios de alteración conductual (sobredosis, automutilaciones, etc.) en 7 de los 12 pacientes que tomaron esta benzodiazepina (58%) vs. 1 de los 13 del grupo placebo (8%). Aunque se han postulado muchos mecanismos para explicar estas reacciones de desinhibición con las benzodiazepinas, una de las más plausibles, en opinión de Van der Bijl y Roelofse (1991), es la que implica al sistema colinérgico central, habida cuenta de la capacidad de la fisostigmina de revertir estas reacciones.

Una alternativa muy interesante a las benzodiazepinas, y con mejor perfil para su uso a medio-largo plazo, es la bupiriona, un agente serotoninérgico no benzodiazepínico caracterizado por sus propiedades agonistas de receptores 5-HT_{1A}, que se ha mostrado útil en el manejo de la agresividad en pacientes con retraso mental, a dosis de 45 mg/día (Ratey y cols., 1991), de la conducta hostil y antisocial que acompaña al síndrome premenstrual (Colella y cols., 1992) y en algunos sujetos con TLP (Wolf y cols., 1990). No obstante, el retraso en el inicio de la actividad farmacológica de la bupiriona, limitaría su utilidad en algunos pacientes con trastorno de personalidad (APA, 2001).

Mecanismo de acción de los ansiolíticos en los trastornos de personalidad

La mayor parte de las acciones farmacológicas de las benzodiazepinas a nivel del SNC tienen lugar por la capacidad de estos agentes de potenciar las acciones del GABA, al unirse ambas moléculas al complejo receptorial GABA_A-benzodiazepínico-canal ionóforo del cloro. En concreto, la estimulación del receptor GABA_A aumenta la entrada del ión cloro al interior de la célula, lo que ocasiona una hiperpolarización de la membrana neuronal. La inhibición ejercida puede ser presináptica, disminuyendo la cantidad de neurotransmisor liberado, o postsináptica, disminuyendo la respuesta de la neurona (Alamo y cols., 1999).

Como se ha comentado anteriormente, el GABA no solamente juega un papel en la modulación de los rasgos ansiosos que pueden acompañar a los trastornos de personalidad, sino que también parece jugar alguna función en la etiología de los rasgos agresivos, sobre todo cuando la agresividad es de naturaleza inhibitoria. De hecho, un incremento de la concentración de GABA en el bulbo olfatorio de la rata inhibe temporalmente ciertas conductas destructivas, efecto contrario al observado tras la inyección en este núcleo de picrotoxina, un antagonista gabérgico (Mandel y cols., 1979). Más estudiado es el efecto de las benzodiazepinas (Miczek y Barry, 1976), agentes que aumentan la actividad gabérgica central y, subsiguientemente, disminuyen la agresividad en numerosos modelos animales. Kempf y cols. (1993), en un estudio realizado en niños con conductas violentas tratados con clonidina, observaron que, junto a una disminución de la conducta agresiva, se modificaron significativamente los niveles plasmáticos de GABA al final del tratamiento.

Las benzodiazepinas deprimen la actividad basal neuronal, así como la estimulada eléctricamente, siendo su efecto predominante a nivel del sistema límbico, en especial en amígdala e hipocampo. La acción depresora de las benzodiazepinas puede ser consecuencia de una acción directa sobre el sistema límbico,

mediada por la modulación potenciadora del receptor GABA_A, o a través de un mecanismo indirecto, inhibiendo las vías serotoninérgicas que nacen en los núcleos del rafe y lanzan sus terminales hacia el hipocampo y la amígdala. Este mecanismo indirecto abre un puente de unión entre el mecanismo de acción de las benzodiazepinas y otros fármacos, como la bupiriona o los ISRS, que implican mecanismos serotoninérgicos, y que tienen su utilidad en el tratamiento de los trastornos de personalidad. Además, las benzodiazepinas disminuyen el recambio de acetilcolina, dopamina y noradrenalina en las áreas anatómicas relacionadas con el origen de síntomas de ansiedad, hechos que pueden contribuir a explicar parte de su eficacia en diferentes trastornos psiquiátricos.

La bupiriona actúa como agonista sobre los autorreceptores serotoninérgicos somatodendríticos, por lo que el estímulo prolongado los desensibiliza y hace que aumente la tasa de 5-HT en la hendidura sináptica. Puesto que a nivel postsináptico actúa como un agonista parcial, cuando los niveles de 5-HT son muy elevados se comporta como un antagonista y, contrariamente, cuando los niveles de la amina son bajos se comporta como un agonista, sobre todo en el hipocampo, pudiendo actuar como un regulador del funcionalismo serotoninérgico (Alamo y cols., 1999). Este podría ayudar a explicar su potencial utilidad en el tratamiento de los síntomas de los trastornos de personalidad.

CONCLUSIONES

El tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de personalidad es una práctica habitual, aunque no existen aún fármacos con indicaciones oficialmente aprobadas para estos cuadros. En este sentido, no hay que olvidar que, en muchos casos, el tratamiento con psicofármacos se considera sólo un tratamiento complementario a la psicoterapia y su aplicación no tiene porqué excluir la de otras técnicas terapéuticas físicas y psíquicas.

Las dificultades de la investigación clínica en los trastornos de personalidad son importantes, pero existen datos epidemiológicos que avalan su tratamiento con agentes psicofarmacológicos. En este sentido, los psicofármacos tienen efectos positivos en los trastornos de personalidad (TLP, trastorno esquizotípico, por evitación, etc.), que guardan relación neurobiológica y clínica con alteraciones conocidas del eje I (esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, fobia social). Además, los psicofármacos pueden actuar sobre síntomas diana o dimensiones (cognitivo-perceptiva, impulsividad, labilidad afectiva, inhibición, ansiedad) presentes en los trastornos de personalidad. Asimismo, el empleo de psicofármacos en

cuadros comórbidos, de gran frecuencia con los trastornos de personalidad, son claramente susceptibles de tratamiento psicofarmacológico.

No obstante, existen perspectivas científicas que incluyen un aumento de la investigación encaminada a esclarecer los mecanismos de vulnerabilidad presentes en estos trastornos y una mejora en la relación neurobiológica con las distintas categorías y dimensiones de los trastornos de personalidad. Asimismo, es necesario aumentar el rigor metodológico de los estudios clínicos, no siempre posible en estos trastornos tan heterogéneos, que nos permitan “generalizar” las conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham P.F. y Calabrese J.R. Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? *Journal of Affective Disorders* 2008; 111(1): 21-30.
- Adityanjee, Romine A., Brown E., Thuras P., Lee S. and Schulz S.C. Quetiapine in patients with borderline personality disorder: An open-label trial *Annals of Clinical Psychiatry* 2008; 20 (4): 219-226
- Alam M., Klass D., Luchins D.. Divalproex sodium, valproic acid and carbamazepine in aggression. Presented at the 35th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Program meeting. Orlando, FL, May 31-June 3, 1995.
- Alamo C., Cuenca E., López-Muñoz F. Perfil receptorial diferencial de los nuevos antipsicóticos. *Arch Neurobiol* 1995; 58: 245-262.
- Alamo C., Cuenca E., López-Muñoz F. Antipsicóticos atípicos: perfil receptorial. En: *Nuevos Antipsicóticos Atípicos* (García Ribera C, ed.). Masson S.A., Barcelona, 1996; 1-24.
- Alamo C., López-Muñoz F., Cuenca E. Fármacos ansiolíticos. En: *Fundamentos Biológicos en Psiquiatría* (Cervilla JA, García-Ribera C, eds.). Masson S.A., Barcelona, 1999; 299-314.
- Alamo C., López-Muñoz F., Cuenca E. Avances recientes en neuropsicofarmacología. En *cerebro y salud mental*. Ed. Mapffre. 2002. 1: 3-84.
- Alamo C., López-Muñoz F., Cuenca E. Mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. En: *Guía para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia* (Rubio G, Hernández JA, Jiménez-Arriero MA, Palomo T, eds.). Fundación Cerebro y Mente, Madrid, 2002; 147-172.
- Alamo C., López-Muñoz F., Cuenca E. Farmacoterapia del trastorno bipolar. En: *Avances en Farmacología y Farmacoterapia, Módulo II, Avances en Farma-*

- ciología del Sistema Nervioso (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, ed.). Acción Médica, S.A., Madrid, 2003; 155-190.
- Alamo C., López-Muñoz F, Cuenca E.. Fármacos antidepresivos. En: Avances en Farmacología y Farmacoterapia, Módulo II, Avances en Farmacología del Sistema Nervioso (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, ed.). Acción Médica, S.A., Madrid, 2003; 191-237.
- Alamo C, Betés M, López-Muñoz F, Molina JD. Aportaciones de la psicofarmacología al tratamiento de los trastornos de la personalidad (I): Fundamentos neurobiológicos y problemas metodológicos. *EduPsykhé*. Revista de Psicología y Educación 2010; 9 (2): 235-262
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1-52.
- Arnsten A.F.T., Cai J.X., Murphy B.L., et al. Dopamine D₁ receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology* 1994; 116: 143-151.
- Bai O., Chlan-Fourney J., Bowen R., et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res* 2003; 71:127-131.
- Bellino S., Paradiso E. and Bogetto F. Efficacy and tolerability of aripiprazole augmentation in sertraline-resistant patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Research* 2008; 161(2): 206-212.
- Bellino S., Paradiso E., Bozzatello P., Bogetto F. Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. *Journal of psychopharmacology* 2010; 24 (3): 333-339.
- Benedetti F, Sforzini L., Colombo C., et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (3): 103-107.
- Bogenschutz M.P., George Nurnberg H. Olanzapine *versus* placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (1): 104-109.
- Bond A.J., Lader M.H. Benzodiazepines and aggression En: *Psychopharmacology of Aggression* (Sandler M, eds.). Raven Press, New York, 1979; 173-182.
- Bozzatello P., Bellino S., Rinaldi C., Bogetto F. Paliperidone in the treatment of borderline personality disorder: A pilot study of efficacy and tolerability. *Journal of Cancer Educatio* 2009; 24 SUPPL. 1 (S513)
- Brembs B., Lorenzetti F.D., Reyes F.D. et al. Operant reward learning in *Aplysia*: neuronal correlates and mechanisms. *Science* 2002; 296: 1.706-1.709.

- Briley M., Moret C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 387-400.
- Caley CHF. The pharmacotherapy of human aggression: a review. *J Pharm Pract* 1996; IX: 133-143.
- Carrasco J.L., Díaz M. Bases biológicas de los trastornos de personalidad. En: Rubio V, Pérez A (eds.). *Trastornos de la personalidad* 2003; 3: 67-76.
- Carrasco J.L., Sáiz J., Hollander E., et al. Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand.* 1994. 90: 427-431.
- Cassano P, Lattanzi L., Pini S., et al. Topiramate for self-mutilation in a patient with borderline personality disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 161.
- Chengappa K.N., Ebeling T., Kang J.S., et al. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (7): 477-484.
- Coccaro E.F. Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 3-12.
- Coccaro E.F. Neurotransmitter function in personality disorders. In: Silk K.R. (ed). *Biology of Personality Disorders*. American Psychiatric Press: Washington, DC, 1998: 1-25.
- Coccaro E.F. Clinical outcome of psychopharmacologic treatment of borderline and schizotypal personality disordered subjects. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (1): 30-37.
- Coccaro E.F., Astill J.L., Herbert H., et al. Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (5): 373-375.
- Coccaro E.F., Lawrence T., Trestman R., et al. Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1991; 39: 129-139.
- Coccaro E.F., Kavoussi R.J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1.081-.1088.
- Coccaro E.F., Kavoussi R.J., Cooper T.B., et al. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (10): 1.430-1.435.

- Coccaro E.F., Lee R., McCloskey M. Norepinephrine function in personality disorder: plasma free MHPG correlates inversely with life history of aggression. *CNS Spectr* 2003; 8 (10): 731-736.
- Coccaro EF, Siever LJ. The neuropsychopharmacology of personality disorders. En: *Neuropsychopharmacology: The fourth generation of progress 2000*. 1.565-1.579
- Colella R., Ratey J., Glaser A. Paramenstrual aggression in a mentally retarded adult ameliorated by buspirone. *Int J Psychiatry Med* 1992; 22: 351-356.
- Cornelius J.R., Soloff P.H., Perel J.M., et al. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (12): 1.843-1.848.
- Corrigan P.W., Yudofsky S.C., Silver J.M. Pharmacological and behavioral treatments for aggressive psychiatric inpatients. *Hosp Com Psychiatry* 1993; 44: 125-133.
- Cowdry R.W., Gardner D.L. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlycypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-119.
- Craft M., Ismail I.A., Krishnamurti D., et al. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients: a double-blind trial. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 685-689.
- Cuenca E., Alamo C., López-Muñoz F. Mecanismo de acción de las sales de litio. En: *Clínica de Litio. Teoría y Práctica* (Alvarez E., Pérez J., Pérez V., eds.). Publicaciones Permanyer, Barcelona, 2000; 11-30.
- Cuenca E., Alamo C., López-Muñoz F. Impacto terapéutico y socioeconómico de la introducción clínica de los ISRS. En: *Hechos y valores en psiquiatría* (Baca E., Lázaro J., eds.). Editorial Triacastela, Madrid, 2003; 295-320.
- De la Fuente J., Lostra F. A Trial of Carbamazepine in Bordeline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 479-486.
- Dietch J.T., Jennings R.K. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 184-188.
- Frankenburg F.R., Zanarini M.C. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 1993; 34 (6): 402-405.
- Frankenburg F.R., Zanarini M.C. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 442-446.

- Freinhar J.P., Alvarez W.A. Clonazepam a novel therapeutic adjunct. *Int J Psychiatry med* 1985; 15: 321-328.
- Friedel R.O. Dopamine Dysfunction in Borderline Personality Disorder: A Hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2004; March: 1-11.
- Gardner D.L., Cowdry R.W. Development of melancholia during carbamazepine treatment in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 236-239.
- Gardner D.L., Cowdry R.W. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 519-522.
- Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T. et al. Executive sub processes in working memory: relationship to catechol-o-methyltransferase val158met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 889-896.
- Goldberg S.C., Schulz S.C., Schulz P.M. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixine *versus* placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 680-686.
- Hansenne M., Pitchot W., Pinto E., et al. 5HT(1A) dysfunction in borderline personality disorder. *Psychological medicine* 2002; 32 (5): 935-941.
- Herpertz S. State of the art "personality disorders". *European Psychiatry* 2009; 24 SUPPL. 1 (S41)
- Hollander E., Allen A., López R.P., et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 199-203.
- Hollander E., Tracy K.A., Swann A.C., et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1.186-1.197.
- Hollander E., Swann A.C., Coccaro E.F., et al. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response on borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 621-624.
- Hymowitz P., Frances A.J., Jacobsberg L.B., et al. Neuroleptic treatment of schizotypal personality disorder. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 267-271.
- Ichikawa J., Dai J., O'Laughlin I.A. et al. Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 325-339.
- Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S., et al. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible

- mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76: 1.521-1.531.
- Ingenhoven T., Lafay P., Rinne T., Passchier J., Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: Meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010; 71(1): 14-25.
- Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-293.
- Kavoussi R.J., Coccaro E.F. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior inpatients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 676-680.
- Kavoussi R.J., Liu J., Coccaro E. An open trial in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (4): 137-141.
- Kemph J., DeVane C., Levine G., et al. Treatment of aggressive children with clonidine: Results of an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 577-581.
- Koenigsberg H.W., Reynolds D., Goodman M., et al. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (6): 628-634.
- Kuroki T., Meltzer H.Y., Ichikawa J. Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 774-781.
- LaWall J.S. Wesseliuss C.L. The use of lithium carbonate in borderline patients. *J Psychiatr Treatment and Evaluation* 1982; 4: 265-267. Links P., Steiner M., Boiago I., et al. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Personal Disord* 1990; 4: 173-181.
- Lieb K., Völlm B., Rucker G., Timmer A., Stoffers J.M. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *British Journal of Psychiatry* 2010; 196(1): 4-12.
- Loew T.H., Nickel M.K., Muelhbacher M., et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 61-66.
- López-Muñoz F., Álamo C., Cuenca E. Psicofarmacología de la agresividad. En: Gómez-Jarabo G (ed). *Violencia antítesis de la agresión* 1999; 4: 277-337.
- López-Muñoz F., Alamo C., Cuenca E. Agresividad y psicofármacos: reguladores e inductores de conductas agresivas. *Psiquiatría.COM* (revista electrónica), Jun

- (citado 1 Sep 1999), 3 (2). Disponible en URL: http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol3num2/artic_7.htm, 1999.
- Lucas P.B., Gardner D.L., Wolkowitz O.M., et al. Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1.577-1.579.
- Maiuro R.D., Avery D.H. Psychopharmacological treatment of aggressive behavior: implications for domestically violent men. *Violence Victims* 1996; 11: 239-261.
- Mandel P., Mack G., Kempf E. Molecular basis of some models of aggressive behavior. En: *Psychopharmacology of Aggression* (Sandler M, ed.). Raven Press, New York, 1979; 95-110.
- Markovitz P. Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorders. In: Hollander E, Stein D. (eds.). *Impulsivity and Aggression*. West Sussex, United Kingdom: John Wiley and Son 1995: 263-287.
- Markovitz P.J., Calabresse J.R., Schulz S.C., et al. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (8): 1.064-1.067.
- Markovitz P.J., Wagner S.C. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 773-777.
- Meltzer H.Y. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin in Pharm* 2004; 4: 53-57.
- Miczek K.A., Barry H. Pharmacology of sex and aggression. En: *Behavioral Pharmacology* (Glick SD, Goldfarb J, eds.). Mosby, St. Louis, 1976; 176-257.
- Mircoli G., Bascioni S., Lucarelli C., Bellantuono C. Atypical antipsychotic drugs in the drug treatment of borderline personality disorder: A systematic review. *Quaderni Italiani di Psichiatria* 2010; 29 (2): 51-58.
- Millan M.J. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT_{1A}) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 853-861.
- Mobascher A., Mobascher J., Schlemper V., et al. Aripiprazol pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 111-112.
- Montgomery S.A., Montgomery D. Pharmacological prevention of suicidal behaviour. *J Affect Disord* 1982; 4: 291-298.
- Neppe V. Carbamazepine in the psychiatric patient. *Lancet* 1982; ii: 334.
- Newton-Howes G., Tyrer P. Pharmacotherapy for personality disorders. *Expert Opinion Pharmacother* 2003; 4 (10): 1.643-1.649.

- Nickel M.K., Nickel C., Muehlbacher M., et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1.515-1.519.
- Nickel M.K., Muehlbacher M., Nickel C., et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 833-838.
- Ninan I., Jardemark K.E., Wang R.Y. Olanzapine and clozapine but not haloperidol reverse subchronic phencyclidine-induced functional hyperactivity of N-methyl-D-aspartate receptors in pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology* 2003; 44: 462-472.
- Northern M.J. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 1989; 13: 885-893.
- Parsons B., Quitking F.M., McGrath P.J., et al. Phenezine, imipramine and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25 (4): 524-534.
- Pérez A., Rubio V., Molina R., et al. Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de la personalidad. En: Rubio V, Pérez A (eds.). *Trastornos de la personalidad* 2003. 8: 345-358.
- Perrella C., Carrus D., Costa E., Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 158-163.
- Pinto O.C., Akiskal H.S. Lamotrigine as promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV. Major mood disorder. *J Affect Disord* 1998; 51: 333-343.
- Post R.M. Time course of clinical effects of carbamazepine. Implications for mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (suppl 4): 35-46.
- Preston G.A., Marchant B.K., Reimherr F.W., et al. Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Dis* 2004; 79: 297-303.
- Ratey J., Sovner R., Parks A., et al: Buspirone treatment of aggression and anxiety in mentally retarded patients: a multiple-baseline, placebo lead-in study. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 159-162.
- Reich D.B., Zanarini M.C., Bieri K A. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2009; 24(5): 270-275.

- Richelson E. Receptor Pharmacology of Neuroleptics: Relation to Clinical Effects. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 10): 5-14.
- Ricote Trigo F, Sánchez Lequerica A., Cañas de Paz F. Tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad. En J. Vallejo Ruiloba y C. Leal Cercós (editores): *Tratado de Psiquiatría. Vol II* (2ª edición). Barcelona: Ars Médica, 2010, pp. 1.692-1.712.
- Rinne T., Van den Brink W., Wouters L., et al. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2.048-2.054.
- Rocca P, Marchiaro L., Cocuzza E., et al. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (3): 241-244.
- Salzman C., Wolfson A.N., Schatzberg A., et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 (1): 23-29.
- Sanislow C.A., McGlashan T.H. Treatment outcome of personality disorders. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 237-250.
- Sánchez C. 5HT1A receptors in the treatment of aggression and impulse control disorders. En: Maes M, Coccaro EF, editores. *Neurobiology and clinical views of aggression and impulsivity*. J. Wiley and Sons, 1998; p. 183-196.
- Schulz S.C., Schulz P.M., Dommissé C., et al. Amphetamine response in borderline patients. *Psychiatry Res* 1985; 15: 97-108.
- Schulz S.C., Camlin K.L., Berry S.A., et al. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (10): 1.429-1.435.
- Serban G., Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1.455-1.458.
- Sheard MH. Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160: 108-118.
- Sheard M.H., Marini J.L., Bridges Cl, et al. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1.409-1.413.
- Siever L.J. The biology of the boundaries of schizophrenia. In *Advances Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 1: Schizophrenia Research*. Tamminga C.A., Schulz S.C., eds. New York: Raven, 1991, pp. 181-191.
- Siever L.J., Trestman R.L. The serotonin system and aggressive personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 8 (suppl 2): 33-39, 1993.

- Siever L.J., Amin F., Coccaro E.F., et al. Plasma homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1.246-1.248.
- Siever L.J., Amin F., Coccaro E.F., et al. Cerebrospinal homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 149-151.
- Siever L.J., Kalus O.F., Keefe R.S. The boundaries of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 217-244.
- Siever L.J., Koenigsberg H.W., Harvey P., et al. Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2002; 54: 157-167.
- Silva H., Jerez S., Paredes A., et al. Fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997; 25 (6): 391-395.
- Simeon D., Baker B., Chaplin W., et al. An open-label trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder. *CNS Spectr* 2007;12:439-443.
- Simpson E.B., Yen S., Costello E., et al. Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *J. Clin Psychiatry* 2004;65:379-385.
- Skodol A.E., Siever L.J., Livesley W.J., et al. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 951-963.
- Soler J., Campins M.J., Pérez V., et al. Olanzapine and cognitive-behavioural group therapy in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29 (2): 85-90.
- Soler J., Pascual J.C., Campins J., et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectic behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1.221-1.224.
- Soloff P.H., George A., Nathan R.S., et al. Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. A double-blind study of amitriptyline, haloperidol, and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 691-697.
- Soloff P.H., George A., Nathan R.S., et al. Amitriptyline *versus* haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 238-246.
- Soloff P.H., Cornelius J., George A., et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 377-385.
- Soloff P.H., Meltzer C.C., Greer P.J., et al. A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 540-547.

- Soderstrom H., Blennow K., Manhem A., et al. CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm* 2001; 108: 869-878.
- Stahl S.M, Shayegan D.K. The Psychopharmacology of Ziprasidone: Receptor-Binding Properties and Real-World Psychiatric Practice. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl. 19): 6-12.
- Stein D, Simeon D, Frenkel M, et al. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 506-510.
- Steinberg B.J., Trestman R., Mitropoulou V., et al. Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17 (4): 264-273.
- Stoffers J., Völlm B., Rucker G., et al. (2009). Pharmacotherapy of borderline personality disorder: A metaanalysis of randomised controlled trials. *Eur Psychiatry*. 24 (Suppl. 1, 1086).
- Swann A.C. Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (4): 26-35.
- Van der Bijl P, Roelofse J.A. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 519-523.
- Van Den Eynde F, De Saedeleer S., Naudts K., Day J., Vogels C., Van Heeringen C., Aude-naert K. Quetiapine treatment and improved cognitive functioning in borderline personality disorder. *Human Psychopharmacology* 2009; 24(8): 646-649.
- Vasile D., Vasiliu O., Terpan M., Vasile M.L., Tudor C., Bogdan V., Mangalagiu A.G., Grigorescu G., Ojog D. Low doses risperidone in cluster a personality disorder- A prospective study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010; 13 SUPPL. 1 (110).
- Villeneuve E., Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: Impulsivity as main target. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1298-1303.
- Walker C., Thomas J., Allen T.S. Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine. *Int J Offender Ther Comp Criminol* 2003; 47: 556-567.
- Wilcox J. Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 17-20.
- Wilcox J.A. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 33-37.

- Worrall E.P., Moody J.P., Naylor G.J. Lithium in non-manic depressives: antiaggressive effect and red blood cell lithium values. *Br J Psychiatry* 1975; 126: 464-468.
- Zanarini M. C. Update on Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder. *Current Psychiatry Reports* 2004; 6: 66-70.
- Zanarini M.C., Frankenburg F.R. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 849-854.
- Zanarini M.C., Frankenburg F.R. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 167-169.
- Zanarini M.C., Vujanovic A.A., Parachini E.A., *et al.* Zanarini Rating Scale for borderline personality disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Personal Disord* 2003; 17: 233-242.
- Zullino D.F., Quinche P., Hafliger T., *et al.* Olanzapine improves social dysfunction in cluster B personality disorder. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17 (5): 247-251.