

La impulsividad en el trastorno límite de la personalidad: su tratamiento farmacológico..

Dr. Fernando M. Gómez

Médico. Especialista en Pediatría. Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires. Miembro del Grupo Universitario de Psicofarmacología. Jefe de Trabajos Prácticos de la 1° cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Servicio de Psicopatología Infantil, Hospital Alemán..

Resumen

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un síndrome bien reconocido. Estos pacientes se caracterizan por presentar una marcada inestabilidad emocional, una dificultad en el control de sus impulsos con el posible desarrollo de conductas impredecibles de autoagresión y heteroagresión, una significativa alteración en las relaciones interpersonales y en la imagen de sí mismos, y el desarrollo de episodios psicóticos que se caracterizan por su breve duración (micorepisdios psicóticos). La diversa y variada sintomatología que presentan estos pacientes, junto a la dificultad diagnóstica que plantean los diversos marcos nosográficos, nos confronta con un terreno de dificultad diagnóstica y terapéutica.

Luego de la revisión realizada sobre los aspectos neurobiológicos implicados en el área del control de los impulsos en los pacientes con TLP, se analizarán los diferentes grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la impulsividad. Así, la seguridad y eficacia terapéutica ha sido evaluada con el uso de: a) antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina, paroxetina y citalopram), b) estabilizadores de ánimo (carbonato de litio, divalproato sódico, carbamazepina y lamotrigina) y c) antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona y olanzapina). Otros grupos de fármacos como los antagonistas opioides (naltrexona), los beta bloqueantes (propranolol) y los ácidos grasos omega 3 (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexaenoico) también han sido evaluados, si bien se requiere de una mayor disponibilidad de estudios estadísticamente significativos. Finalmente, fármacos como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), ciertas benzodiazepinas (alprazolam) y los psicoestimulantes han demostrado el desarrollo de efectos indeseables en este grupo de pacientes, sobre todo en el área del control de los impulsos, muchos de los cuales ponen en severo riesgo al paciente.

Por lo tanto, si bien una de las principales estrategias terapéuticas del paciente con TLP es la psicoterapia, debemos dejar en claro que la utilización del psicofármaco no tendrá la finalidad de sustituirla, sino que colabora activamente con la misma en ciertos momentos del proceso terapéutico del paciente, posibilitando el alivio de los síntomas agudos. Esta situación ideal permitirá el establecimiento de una alianza terapéutica más sólida y estable, lo cual favorecerá un mejor desarrollo del proceso terapéutico.

Palabras clave

Trastorno Límite de la Personalidad • Tratamiento • Impulsividad • Antidepresivos • Estabilizadores del ánimo • Antipsicóticos Atípicos

Introducción

El trastorno límite de la personalidad (TLP) incluye entre sus principales características clínicas el desarrollo de episodios psicóticos que se caracterizan por su breve duración (mi-corepisodios psicóticos), la presencia de una inestabilidad y labilidad emocional manifiesta, y una disregulación en el control de los impulsos con la posible aparición de conductas impredecibles como son los severos episodios de autoagresión y heteroagresión. También, se acompaña de una significativa alteración en las relaciones interpersonales y en la imagen de sí mismos.

Para algunos autores, el desarrollo de esta variada sintomatología se vincula con una disregulación de los diferentes sistemas de neurotransmisión. Así, la disregulación del sistema dopaminérgico se vincularía con la producción de síntomas cognitivo-perceptuales, y la disregulación del sistema noradrenérgico y serotoninérgico con la producción de síntomas en el área afectiva (si bien, también hay participación del sistema colinérgico) y del control de los impulsos. La disregulación de estos sistemas intenta dar un sustento que avale y explique la utilización de determinados agentes farmacológicos en el tratamiento de la variada sintomatología que presentan estos pacientes. Sin embargo, es claro que este modelo de pensamiento unidireccional (disregulación de un sistema de neurotransmisión = alteración conductual), se encuentra limitado por presentar una tendencia de carácter reduccionista ya que:

a) más allá de los factores biológicos, en el ser humano nos encontramos con la relevancia que adquieren las experiencias vivenciales tempranas. Éstas tienen suma importancia en la constitución de las conductas complejas humanas. En los pacientes borderline, es bastante frecuente el hallazgo de situaciones altamente traumáticas durante la niñez (por ejemplo: pérdidas parentales tempranas, abuso físico y/o sexual y experiencias de abandono). Estas vivencias tempranas tienen la capacidad de ejercer un efecto severamente nocivo sobre el neurodesarrollo del niño y por ende del individuo adulto. **Es decir que los factores fenotípicos y genotípicos, los cuales en conjunción con una historia de experiencias vinculares tempranas traumáticas posibilitará la creación de una matriz biológica a partir de la cual se ira configurando un desorden psicopatológico** (24, 27, 31, 44, 45, 73, 76).

b) en el SNC encontramos no solo la existencia de diferentes sistemas de neurotransmisión, sino también una gran diversidad de receptores, cascadas intracelulares y mecanismos genómicos que interactúan en forma constante y dinámica entre sí. Todos ellos interactúan simultáneamente con la información proveniente del cuerpo y del entorno (**procesamiento en niveles y de sentido bidireccional**). La interacción de todos estos sistemas (SNC- cuerpo – entorno) dará origen al desarrollo de fenómenos de neuroplasticidad cerebral cuyo output participará en la génesis de los aspectos que conforman las conductas básicas de una persona, y en la producción de síntomas cuando nos encontramos en el terreno de la psicopatología.

Por lo tanto la creación de una división de tipo dimensional que vincule la producción de ciertos rasgos conductuales (en el área cognitivo perceptual, afectiva y del control de los impulsos) en el paciente con TLP con la disregulación de los diferentes sistemas de neurotransmisión, tendrá una finalidad puramente operativa: permitir la realización de una división clínico farmacológica destinada a facilitar el enfoque terapéutico del paciente y a lograr un uso más racional de los psicofármacos.

La utilización del fármaco tendrá el objetivo de tratar los síntomas que se presentan durante los períodos de descompensación aguda (por ejemplo: inestabilidad afectiva, impulsividad, síntomas psicóticos, conductas autodestructivas, etc.). Por lo tanto:

- **no existe un fármaco específico y de elección en el tratamiento de los pacientes con TLP**
- **el tarjet farmacológico se relaciona con el tratamiento de los síntomas que presenta el paciente**
- **el fármaco jamás sustituye a la psicoterapia sino que colabora activamente con la misma en ciertos momentos del proceso terapéutico, resultando en el establecimiento de una alianza tera-péutica más sólida y estable que favorecerá un mejor desarrollo del proceso terapéutico.**

Variables a considerar en el tratamiento de los pacientes con Trastorno Límite de la Personalidad

El TLP es uno de los trastornos de personalidad sobre el cual se han enfocado la mayoría de los estudios destinados a evaluar la eficacia terapéutica de ciertos psicofármacos. Sin embargo, no se puede dejar de considerar la complejidad que tiene la pres-cripción y la posible frustración a la cual se encuentran ex-puestos el médico y/o el paciente en algunos momentos del tra-tamiento. Diferentes variables determinan esta complejidad:

a) los aspectos psicodinámicos: debemos considerar los aspectos transferenciales - contratransferenciales y los aspectos per-tenecientes al mundo interno del paciente. Estos participan constante e intensamente en la confección del encuadre de trabajo, y en la compliance que el paciente presenta con el proceso psicoterapéutico y psicofarmacológico instaurado.

b) los aspectos planteados por los múltiples marcos nosográficos, creados a partir de diversas perspectivas (biológica, psicodinámica, interpersonal, cognitiva e inductiva), nos confrontan no solo con momentos de dificultad diagnóstica sino también terapéutica.

c) la duración del tratamiento farmacológico: este es un punto que no se encuentra esclarecido y estandarizado. Con respecto a la duración del tratamiento de los síntomas relacionados con el control de los impulsos, es necesario evaluar previo al retiro de la medicación: 1. el estado clínico del paciente, 2. la posible exposición a diversas situaciones de estrés que puedan precipitar la aparición de episodios relacionados con la pérdida del control de los impulsos, y 3. el progreso que haya desarrollado el paciente a lo largo del tratamiento (1, 66, 67).

d) los aspectos a considerar en la elección del psicofármaco a utilizar: en el tratamiento farmacológico de los pacientes borderline se utilizan 3 grandes familias de fármacos: los antipsicóticos (tí-picos y atípicos), los antidepresivos y los estabilizadores del áni-mo. Su indicación dependerá entre otras variables de (7, 15, 18, 23, 26, 28, 30, 64, 70, 74):

- los síntomas predominantes que el terapeuta considere necesario tratar
- la eficacia terapéutica demostrada en estudios randomizados y controlados
- la seguridad determinada por la amplitud del rango terapéutico que presenta el psicofármaco elegido. No debemos olvidar el mayor riesgo de sobredosis, abuso de sustancias y falta de compliance que presenta este grupo de pacientes
- el comienzo de acción del psicofármaco a utilizar, ya que se requerirá un rápido comienzo de acción ante la aparición de episodios de descompensación aguda
- el perfil de efectos adversos del psicofármaco a utilizar, ya que estos pacientes se caracterizan por presentar una adherencia lábil y oscilante a lo largo del tratamiento. De esta manera la aparición de efectos indeseables puede favorecer el abandono del tratamiento.

En un intento de solucionar o bien de minimizar esta complejidad, se propone el agrupamiento de los diversos síntomas que presentan estos pacientes en una clasificación de tipo dimensional. En la figura 1 se puede observar el modelo planteado por Coccaro, Kavoussi, Gardner y Cowdry que propone una división en 3 grupos sintomáticos (16):

1. los síntomas cognitivo-perceptuales,
2. los síntomas afectivos, y
3. los síntomas impulsivos y las conductas agresivas (conductas de autoagresión y heteroagresión).

Otro autor como Hirschfeld, divide al grupo de los síntomas a-fectivos en dos subgrupos:

1. los síntomas de inestabilidad afectiva y 2. los síntomas depresivos; y agrega una categoría dada por las alteraciones del Yo y de las relaciones interpersonales. Esta última categoría describe los marcados esfuerzos realizados por estos pacientes para evitar las situaciones de abandono real o imaginario, el desarrollo de patrones de relaciones interpersonales inestables, los sentimientos crónicos de vacío y los trastornos de identidad (Figura 2) (28).

En este trabajo se considerará el área relacionada con el control de los impulsos de los pacientes con TLP. La misma, se pone de manifiesto a través de ciertas conductas como ser: la poca tolerancia a la frustración, los atracones de comida, el gasto de dinero, la promiscuidad sexual, el consumo de sustancias, la inestabilidad en las relaciones interpersonales, el desarrollo de conductas antisociales y de episodios de heteroagresión y auto-agresión. Estas últimas pueden llegar en su grado extremo a manifestarse a través de conductas suicidas. La coexistencia de un trastorno depresivo como así con el consumo de alcohol o de alguna otra sustancia, incrementa la posibilidad de desarrollo de conductas impulsivas que pueden poner en riesgo al paciente o a terceros (28, 67).

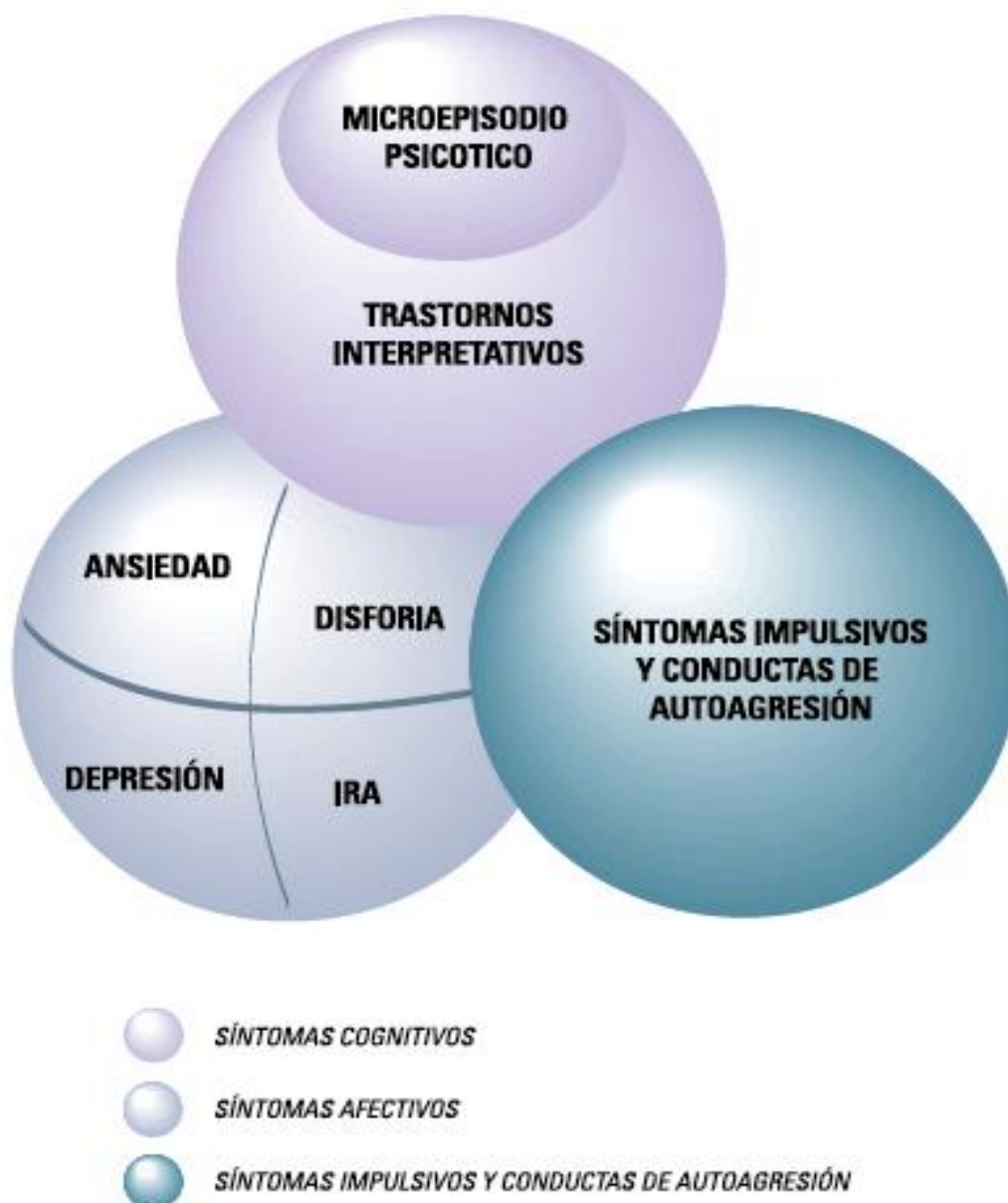
Fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas vinculados con el área del control de los impulsos:

En el manejo de los síntomas vinculados con la impulsividad en los pacientes con TLP, diversos psicofármacos han sido evaluados: antidepresivos, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos típicos y atípicos.

• Antidepresivos:

Los antidepresivos, y más específicamente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido considerados como un grupo farmacológico eficaz en el tratamiento los síntomas vinculados con el control de los impulsos en los pacientes con TLP. La labilidad emocional, uno de los principales elementos clínicos presentes en estos pacientes; los estudios que plantean la disfuncionalidad del sistema serotoninérgico en el suicidio, las conductas agresivas y otros rasgos de personalidad enmarcados por la impulsividad; y la posible disfuncionalidad serotoninérgica en los trastornos psiquiátricos que presentan dificultades en el control de los impulsos (trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de alimentación, trastorno explosivo intermitente, kleptomanía, piromanía, juego patológico, tricotilomanía); permitiría dar una posible explicación a su utilización y a la eficacia obtenida con los mismos.

FIGURA 1



Clasificación dimensional según Cowdry RW y Gardner D L
Modificado de: Cowdry RW, Gardner D L. Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcipromine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45 (2): 111-119).

- **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (I.S.R.S.):** La mayoría de los estudios disponibles evalúan la eficacia terapéutica de la **fluoxetina** y de la **sertralina** sobre los síntomas pertenecientes al área del control de los impulsos. En ellos se establecen dosis de 20 a 80mg/día de fluoxetina o de 100 a 200mg/día de sertralina, para

la obtención de eficacia terapéutica. Sin embargo, estos estudios presentan algunas limitaciones ya que no son realizados contra placebo, el tiempo de evaluación es corto y la muestra de pacientes es pequeña (9, 10, 12, 33, 39, 43, 54, 57).

Últimamente se ha intentado evaluar en pacientes con TLP, la eficacia terapéutica sobre la impulsividad de otros dos I.S.R.S: el **citalopram** y la **fluvoxamina**. El estudio realizado con **citalopram** informa su eficacia en el tratamiento de las conductas impulsivas y agresivas con una dosis entre 20 y 60mg/día (dosis promedio utilizada: 45.5mg/día) (47). La limitación que presenta este estudio es que la población evaluada incluye pacientes con trastorno explosivo intermitente (TEI) y con otros trastornos de personalidad del cluster B del DSM-IV (si bien el TLP representó la mitad de la población estudiada, la mitad restante se encontraba formada por pacientes con TEI y con trastornos de la personalidad no especificados pero con características de tipo borderline). La fluvoxamina (estudio doble ciego, de control contra placebo y randomizado) evidenció una significativa mejoría sobre los cambios en el estado de ánimo, no así en los síntomas de impulsividad y agresión. La dosis utilizada fue de 150mg/día lo cual puede ser una variable que limite la evaluación de la eficacia terapéutica de esta droga en la impulsividad de estos pacientes ya que dosis mayores podrían haber evidenciado eficacia terapéutica (49).

Por lo tanto, algunos I.S.R.S. como la fluoxetina y la sertralina, son consideradas drogas de primera elección en el tratamiento de pacientes con conductas desinhibitorias e impulsivas debido a su eficacia terapéutica, la cual: a) aparece con un período de latencia menor (de pocos días) al observado en relación a la eficacia sobre los síntomas depresivos, b) podría ser independiente de la eficacia sobre síntomas depresivos y/o de ansiedad presentes en el paciente. Sin embargo, ciertas situaciones podrían cuestionar la prescripción de I.S.R.S. como primera opción:

1. aquellos casos en donde la pérdida del control de los impulsos compromete seriamente la seguridad del paciente. En estos casos, se deberá considerar como primera opción la utilización de un neuroléptico en bajas dosis (por vía oral o intramuscular, dependiendo de la rapidez de inicio de acción que se requiera) y luego en una segunda etapa evaluar la utilización de un antidepresivo o un estabilizador del ánimo (1, 66, 67).

2. aquellos casos en los que impresione la existencia de un trastorno bipolar subyacente o comórbido. Se han reportado casos en los cuales se ha podido observar, con el uso de antidepresivos como monoterapia, la aparición de episodios de marcada excitación con el agravamiento de la sintomatología que presenta el paciente. Para algunos autores esta situación podría re-presentar la existencia de un trastorno bipolar subyacente. Además, teniendo en cuenta la comorbilidad posible del TLP (Eje II) con el Trastorno Bipolar (Eje I) y la posibilidad de switch que presentan los pacientes bipolares con la utilización de I.S.R.S., su prescripción puede resultar sumamente riesgosa (19).

Estas dos situaciones crean la necesidad de evaluar y replantar con cada paciente con TLP el uso de I.S.R.S como primera opción en el tratamiento de la impulsividad (2, 3, 46).

- **IMAO**: La realización de estudios randomizados han demostrado la eficacia terapéutica de algunos inhibidores de la monoaminooxidasa, como la **fenelzina** (dosis: 60 a 90mg/día) y la **tranilcipromina** (dosis: 10 a 60mg/día) en el tratamiento de la impulsividad, la hostilidad y los de los síntomas afectivos de los pacientes con TLP (10, 13, 14, 16, 60, 65, 67). **Sin embargo**, su utilización se encontraría más limitada, ya que requieren una mayor cooperación por parte del paciente, debido a que: 1) su perfil de seguridad es menor y 2) se necesita un cumplimiento de dietas estrictas (dietas que incluyan alimentos sin tiramina). Además, es importante recordar que la decisión de utilizar un IMAO en un paciente tratado con un I.S.R.S., requiere el cumplimiento de un

adecuado período de wash – out (1 mes para la Fluoxetina, ya que su metabolito activo la norfluoxetina tiene una T1/2 entre 4 y 15 días; y entre 1 y 2 semanas para la sertralina). Estas variables atentan contra la compliance terapéutica del paciente. (1, 67).

• **Estabilizadores del ánimo:**

La labilidad emocional (uno de los elementos clínicos de mayor relevancia en el paciente con TLP) y la comorbilidad existente en este grupo de pacientes con el espectro de la bipolaridad, determina que los estabilizadores de ánimo sean un grupo de fármacos bastante utilizados dentro de la práctica clínica. Los estabilizadores del ánimo evaluados y que plantean eficacia terapéutica en el manejo del control de los impulsos en pacientes con TLP son el divalproato sódico, la carbamazepina, el litio y la lamotrigina.

- **Divalproato sódico:** Numerosos estudios han descrito la capacidad de esta droga para estabilizar el ánimo de pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II, ciclotimia, y en los estados de hipervigilia e hiperactividad del trastorno por estrés posttraumático (PTSD). A partir de la superposición fenomenológica entre el TLP, el trastorno ciclotímico y el PTSD, se ha evaluado la eficacia terapéutica de este fármaco. Su efecto terapéutico se postula a partir de un efecto antikingling y sobre la neurotransmisión serotoninérgica, lo que mejoraría la disfunción límbica existente en estos pacientes. Esto se traduciría en una eficacia terapéutica sobre los síntomas de agitación, ansiedad y agresión, como así también sobre la ira, la bronca, la irritabilidad y la sensibilidad al rechazo. La limitación que presentan la mayoría de los estudios realizados es que son abiertos. En uno de ellos la administración de divalproato sódico durante 8 semanas a una dosis necesaria para alcanzar concentraciones plasmáticas entre 50-100 µg/ml a un grupo de 11 pacientes con diagnóstico de TLP (sin trastorno depresivo mayor concurrente y sin antecedentes actuales o pasados de trastorno bipolar, trastornos médicos o neurológicos e ideación suicida) demostró eficacia terapéutica sobre los síntomas de irritabilidad, ansiedad, enojo, sensibilidad al rechazo e impulsividad (68). Otro de los estudios (de igual duración, en 10 pacientes con diagnóstico de trastorno de personalidad, 5 de los cuales presentaban diagnóstico de TLP), demostró una adecuada eficacia terapéutica sobre los síntomas correspondientes al área del control de los impulsos luego de una respuesta terapéutica previa negativa con la administración de por lo menos 60mg/día de fluoxetina (34). Sin embargo un estudio abierto de menor duración (6 semanas), realizado en una mayor población de pacientes (30 pacientes con diagnóstico de TLP sin comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos) que recibió una dosis promedio de 1500 mg/día de divalproato sódico alcanzando niveles plasmáticos de 100 µg/ml, reportó una disminución significativa en el puntaje medido por la escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) y en los episodios de agresividad, acompañándose de una falta de cambios significativos en los síntomas del área afectiva y en los niveles de ansiedad (75).

A la fecha se dispone de dos estudios doble ciego que evalúan la eficacia terapéutica del divalproato sódico en el área del control de los impulsos en pacientes con TLP. En ellos se informa una disminución significativa en la hostilidad, bronca, irritabilidad, impulsividad, agresividad, y sensibilidad interpersonal (19); y una mejoría del funcionamiento global y de los niveles de agresión con una concentración plasmática de 80 µg/ml de divalproato sódico (29). Sin embargo, las variables que limitan las conclusiones de ambos estudios son: a) la corta duración (6 y 10 semanas respectivamente), b) el pequeño grupo de pacientes (30 y 16 pacientes) y c) la población evaluada (en uno de ellos, es solo de sexo femenino y con diagnóstico comórbido de trastorno bipolar tipo II).

En síntesis, si bien hay estudios que plantean la eficacia terapéutica del divalproato sódico sobre los síntomas relacionados con la impulsividad en los pacientes con TLP,

éstos deben ser tomados con sumo cuidado ya que se requieren estudios más rigurosos, doble ciego, randomizados y con una muestra mayor de pacientes para poder determinar de forma significativa no solo la eficacia terapéutica de este fármaco sino también las concentraciones plasmáticas requeridas en el tratamiento de este tipo de síntomas (28, 67).

- **Carbamazepina:** Su acción terapéutica se ejercería a través de su capacidad de prolongar el tiempo de inactivación de los canales de sodio. Esto permite estabilizar las descargas de las neuronas que conforman las estructuras límbicas, lográndose así la obtención de un efecto antikingling (10).

Los estudios que evalúan la eficacia terapéutica de la carbamazepina en el control de los impulsos en pacientes con TLP son bastante controvertidos. En primer lugar, un estudio doble ciego y contra placebo realizado en un grupo de 20 pacientes con diagnóstico de TLP (sin comorbilidad con trastornos del eje I del DSM-IV y sin alteraciones EEG) no demostró una diferencia significativa en la eficacia terapéutica obtenida con respecto al grupo placebo. En segundo lugar, es de destacar un estudio previo (doble ciego contra placebo y de 6 semanas de duración) realizado en un grupo de mujeres con diagnóstico de TLP (16 pacientes, sin comorbilidad con trastorno depresivo mayor y con una dosis promedio utilizada de 820mg/día); ya que si bien demostró una significativa eficacia terapéutica sobre el control de los impulsos, la bronca, la ira y la ideación suicida, **el 18% de las pacientes desarrollaron episodios depresivos mayores con síntomas melancólicos** que remitieron con la interrupción de la administración del fármaco.

De esta manera, previamente a la utilización de carbamazepina en este grupo de pacientes se deberá considerar una serie de variables (16, 17, 20, 22, 28, 36):

1. los pacientes con TLP que presentan comorbilidad con un TDM (Trastorno Depresivo Mayor), se constituyen como un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas melancólicos durante el tratamiento con carbamazepina.

2. el riesgo que representa algunos de sus efectos adversos como la mielotoxicidad (anemia aplásica y agranulocitosis) determina la necesidad de un constante y estricto monitoreo hematológico en un grupo de pacientes que presenta una adherencia muy inestable a las indicaciones y controles que un tratamiento farmacológico puede requerir.

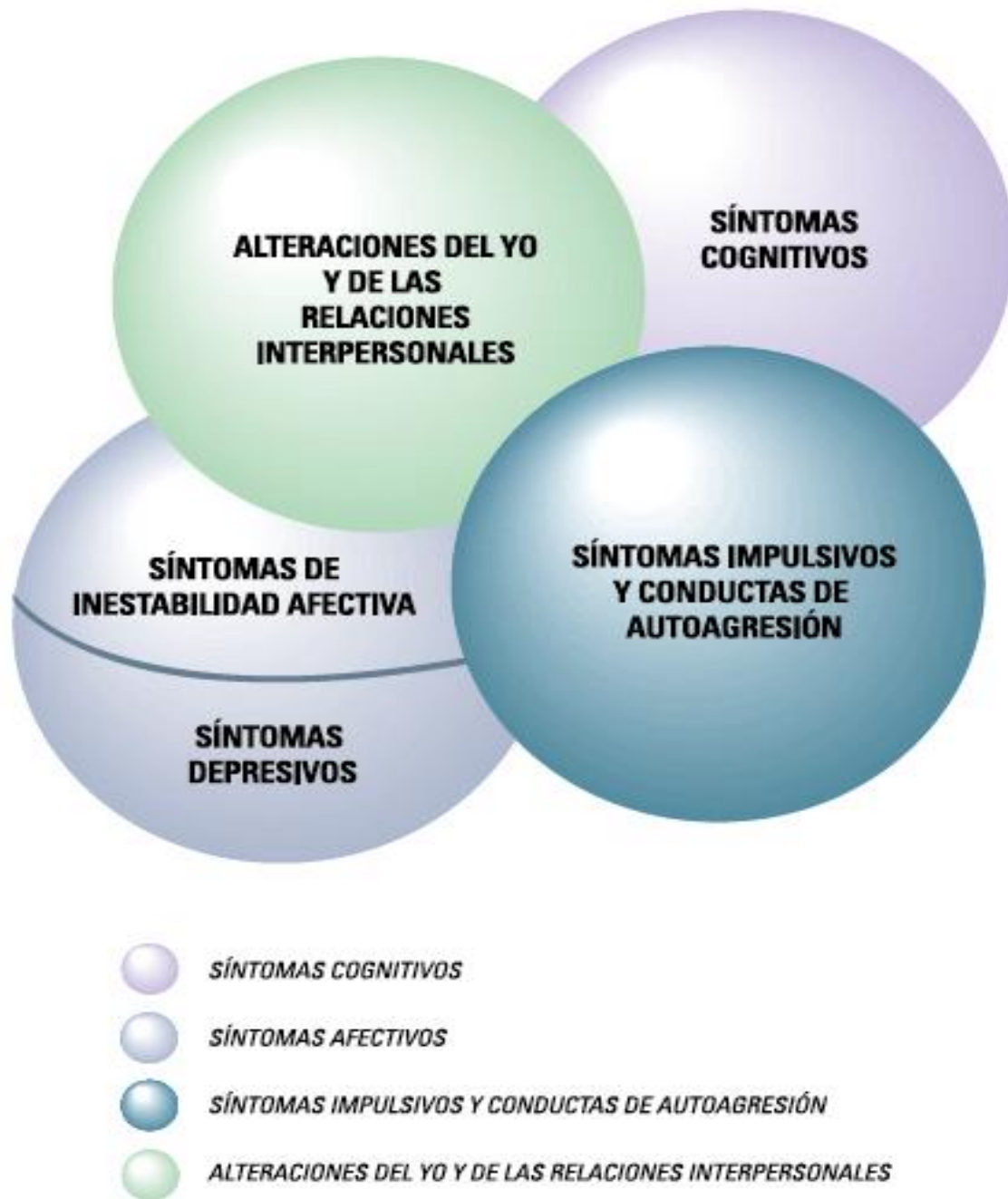
3. los niveles plasmáticos que se espera obtener no se encuentra totalmente estandarizado. Algunos establecen un nivel plasmático terapéuticos entre 8 – 12 µg/ml para obtener una adecuada eficacia terapéutica en este grupo de pacientes

Lamotrigina: El mecanismo de acción involucrado en el control de los impulsos, es a través de su efecto antiepiléptico: el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes y la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato. Un solo estudio, evaluó la respuesta obtenida con la administración de lamotrigina en pacientes con TLP (sin comorbilidad con trastorno depresivo mayor) que habían presentado falta de eficacia a esquemas terapéuticos previos. Se evidenció una mejoría en el funcionamiento global, y una disminución en la ideación suicida, en el abuso de sustancias y en la impulsividad sexual con la utilización de 75 a 300mg/día de lamotrigina. Sin embargo, el bajo número de pacientes evaluados (8 pacientes) limita las conclusiones de este estudio (46).

De esta manera, la lamotrigina cuenta hoy en día con algunas variables que limitan su utilización en este grupo de pacientes:

1. la no disponibilidad de estudios más rigurosos, doble ciego, randomizados y con una muestra mayor de pacientes para poder determinar de forma significativa no solo la eficacia terapéutica de este fármaco sino también las posibles concentraciones plasmáticas requeridas en el tratamiento de este tipo de síntomas.

FIGURA 2



Clasificación dimensional según Cowdry RW y Gardner D L
Modificado de: Cowdry RW, Gardner D L. Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcipromine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45 (2): 111-119).

2. teniendo en cuenta que los pacientes con TLP presentan una adherencia muy inestable a las indicaciones y controles que un tratamiento farmacológico puede requerir, el desarrollo de efectos adversos puede resultar una seria complicación. De esta manera, los efectos adversos dermatológicos de la lamotrigina (rash en un 10% y Steven Jhonson 1/1000) pueden constituirse en una limitación relativa a la utilización de esta droga en pacientes con TLP. Por lo tanto, ante la aparición de cualquier tipo de rash cutáneo, se recomienda suspender inmediatamente su administración. Así se podrá evitar el desarrollo de severas complicaciones debido a la no aceptación y cumplimiento de las indicaciones solicitadas por el médico ante la aparición de un efecto adverso severo como lo es el síndrome de Steven Jhonson (46).

- **Carbonato de litio:** En pacientes con trastorno bipolar, el mecanismo de acción a través del cual esta droga ejerce su efecto terapéutico estaría dado por el desarrollo de efectos intracelulares agudos y crónicos. La modificación de las señales intracelulares produciría al desarrollo de cambio moleculares y genómicos que llevarían a la regulación de la excitabilidad de ciertos grupos neuronales y a la disminución de la actividad de ciertos sistemas de neurotransmisión catecolaminérgicos (4, 10, 32, 80).

El estudio realizado por Links y colaboradores, doble ciego y cruzado, evaluó la eficacia terapéutica del carbonato de litio con relación a la desipramina en 17 pacientes con diagnóstico de TLP según la escala de Gunderson (alguno de ellos presentaban antecedentes personales de trastornos afectivos comórbidos). Durante 6 semanas recibieron una dosis promedio de 985.7mg/día de carbonato de litio y una dosis promedio de 162.5mg/día de desipramina separados ambos esquemas por un período de wash-out de 2 semanas. Si bien el litio y la desipramina no demostraron eficacia terapéutica significativa con relación al grupo placebo sobre los síntomas depresivos, el litio sí demostró eficacia terapéutica sobre la irritabilidad, la bronca, los síntomas suicidas y los síntomas vinculados con la incapacidad en el control de los impulsos (28, 48). **A pesar de ello**, las variables que limitan al carbonato de litio como fármaco de primera opción en el tratamiento de pacientes con TLP son:

1. la escasez de estudios doble ciego, controlados y randomizados que evalúen la eficacia de esta droga en una población de pacientes con TLP estadísticamente significativa.
2. la desventaja que ofrece su estrecho margen terapéutico ante una sobredosis, situación altamente probable en este grupo de pacientes.
3. la necesidad del constante monitoreo de los niveles plasmáticos durante el período de tratamiento, en un grupo de pacientes con una adherencia muy inestable a las indicaciones y controles que un tratamiento farmacológico puede requerir.
4. el riesgo de efectos indeseables que interfieren con una adecuada compliance terapéutica.

• **Antipsicóticos atípicos**

La mayoría de los estudios controlados realizados con antipsicóticos en los pacientes con TLP han demostrado su eficacia. Sin embargo, el estudio y el uso de los antipsicóticos ha cobrado significativa relevancia con el advenimiento de los antipsicóticos atípicos que han demostrado utilidad no solo en el manejo de las conductas impulsivas y agresivas, sino que también han reportado mejoría de los síntomas pertenecientes al área afectiva y cognitivo perceptual. Su uso ha sido considerado en el tratamiento de los fenómenos impulsivos y de autoagresión en los pacientes con TLP, siendo la clozapina la droga más estudiada.

- **Clozapina:** En un estudio abierto realizado en 12 pacientes internados con TLP y síntomas psicóticos severos (sin comorbilidad con trastornos del eje I, ni con patologías

médicas) la utilización de bajas dosis de clozapina: 25 - 100mg/día (promedio: 44mg/día) evidenció (5):

- a) una significativa eficacia terapéutica en las áreas relacionadas con la impulsividad, los síntomas afectivos (mejoría en la escala HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression) y psicóticos (mejoría del puntaje en el BPRS: Brief Psychitric Rating Scale) del paciente. Esta situación se tradujo en un mejor funcionamiento global (mejoría del puntaje obtenido inicialmente en el GAF: Global Assesment of Functioning).
- b) una baja incidencia de efectos adversos neurológicos.
- c) una significativa disminución de los episodios de automutilación, violencia y severa agresión.

Con respecto a este último punto, la administración de 300 a 550mg/día (dosis promedio: 421mg/día) en 7 pacientes con un diagnóstico de episodios psicóticos (según el eje I del DSM-IV) y de TLP (eje II del DSM-III-R o DSM-IV) evidenció no solo una significativa disminución de los episodios de automutilación, violencia y severa agresión, sino también en el consumo de sustancias (forma mediante la cual estos pacientes lograban disminuir la ansiedad que presentaban) y en el número de injurias producidas a sus compañeros o al personal médico hospitalario (8).

Por lo tanto, si bien estos estudios establecen su capacidad para disminuir en forma significativa los episodios de automutilación, violencia y severa agresión, la clozapina no es una droga de primera elección debido a (5, 8, 66, 67):

1. el riesgo de toxicidad hematológica (agranulocitosis) que esta droga presenta. Teniendo en cuenta que la clozapina requiere un estricto monitoreo hematológico, y que los pacientes con TLP presentan una adherencia muy inestable a las indicaciones y controles que un tratamiento farmacológico puede requerir, el desarrollo de una agranulocitosis puede resultar una severa complicación.
2. la necesidad de una mayor disponibilidad de estudios que evalúen una población de pacientes con TLP estadísticamente significativa.

- **Risperidona:** En el año 1997 se reportaron dos casos de su utilización en pacientes con TLP. En uno de ellos se informó su utilidad en una paciente con severos síntomas de impulsividad y conductas de automutilación. La dosis alcanzada fue de 4mg/día. El otro reporte, planteó los óptimos resultados alcanzados a partir de la utilización combinada de risperidona (1mg/día) y fluvoxamina, en pacientes con TLP y trastorno distímico (35, 71). En el año 2002, Rocca y colaboradores realizaron un estudio de 8 semanas de duración en 15 pacientes con TLP (4 de ellos presentaban además diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad) en los cuales se pudo observar que una dosis promedio de 3.27 +/- 0.45mg/día producía una disminución significativa en la impulsividad y agresividad desarrollada (50).

Se puede concluir que a pesar de la posible eficacia terapéutica demostrada, aún se requiere la realización de una mayor cantidad de estudios randomizados, doble ciego, bajo control contra placebo y que incluyan una muestra representativa para obtener una evaluación certera de la eficacia terapéutica de este fármaco en este grupo de pacientes.

- **Olanzapina:** En el año 1999 la realización de un estudio abierto (11 pacientes con diagnóstico de TLP y trastorno distímico fueron evaluados durante un período de 8 semanas) evidenció una reducción significativa y una mejoría de los síntomas psicóticos y depresivos, un menor desarrollo de episodios de bronca e ira, una disminución de la sensibilidad interpersonal, y una reducción en las escalas utilizadas para su evaluación (BPRS y GAF entre otras). La dosis inicial utilizada fue de 2.5mg/día, con un incremento semanal de 2.5mg/semana hasta alcanzar los 10mg/día. La dosis promedio fue 7.73 +/- 2.61mg/día (56).

Dos años después, en un estudio de 6 semanas de duración, do-ble ciego, de control contra placebo y randomizado realizado en 28 pacientes mujeres con TLP (DSM-IV) demostró la obtención de una franca mejoría tanto en el área afectiva, cognitiva, del control de los impulsos y de relaciones interpersonales con la utilización de dosis más baja (dosis promedio: 5.33 +/-3.43mg/día) (77).

Sin embargo, se requiere una mayor disponibilidad de estudios randomizados, doble ciego, bajo control contra placebo y que incluyan una muestra representativa para evaluar y obtener conclusiones representativas con relación a la eficacia de la misma en los pacientes con TLP (56).

- **Otros**

- **Antagonistas opioides (naltrexona)**: Se ha evaluado su utilización en pacientes con síntomas disociativos y con actuaciones repetitivas de autoagresión.

Los resultados observados en el tratamiento de los síntomas disociativos (aquellos en los cuales se produce el recuerdo de los episodios traumáticos como escenas muy vividas, por lo general bastante refractarias al tratamiento) fueron positivos si bien modestos, evidenciándose una reducción en su duración y en su intensidad (6).

La utilidad de los antagonistas opioides en las conductas repetitivas de autoagresión se basa en las hipótesis que plantean la participación del sistema de opioides endógenos en la iniciación y mantenimiento de las conductas de autoagresión, ya que en sujetos con alta incidencia de episodios de automutilación se halló un aumento de los niveles de met-enkefalina en el SNC, un aumento del umbral al dolor y un desarrollo de analgesia local capaz de ser bloqueada por la naltrexona. Los pacientes con TLP podrían presentar una cierta habituación a altos niveles de opioides endógenos durante la niñez como consecuencia de la exposición recurrente a los mismos debido a los consecutivos episodios traumáticos frecuentemente vivenciados en esta etapa de su vida. No debemos olvidar que el estrés y la estimulación dolorosa son dos situaciones vinculadas con una importante liberación de endorfinas. Por lo tanto, frente a determinados estresores presentes los pacientes con TLP requerirían niveles muy elevados de opioides endógenos lo cual se lograría a través de conductas impulsivas (por ejemplo el desarrollo de episodios de autoagresión) que provocarían un aumento de los niveles de opioides endógenos. De esta manera, la naltrexona a través del bloqueo de ciertos receptores a opiáceos endógenos y la modificación en la disponibilidad de ciertos neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina (que también intervienen en la percepción del dolor), podría revertir el refuerzo positivo de los episodios de autoagresión instaurado como consecuencia de la liberación de opioides endógenos y el consecuente desarrollo de los mismos. La dosis estipulada por algunos reportes es de 50mg/día (1, 11, 25, 41, 52, 53, 66, 72).

Podemos concluir que los resultados obtenidos en pacientes con TLP son pobres y controvertidos, requiriéndose mayor número de estudios estandarizados y estadísticamente significativos para poder evaluar su eficacia terapéutica en este grupo de pacientes.

- **Beta bloqueantes (propranolol)**: El mecanismo mediante el cual estas drogas podrían ejercer un efecto terapéutico sobre la agresividad, se encontraría relacionado no solo con el bloqueo producido sobre receptores adrenérgicos centrales, sino también con el efecto producido sobre la neurotransmisión serotoninérgica (en altas dosis) a través de un agonismo de los receptores 5-HT.

Sin embargo debemos dejar en claro de que no se disponen de estudios realizados específicamente en pacientes con TLP que evalúen la eficacia de este grupo de fármacos en los síntomas relacionados con el área del control de los impulsos (10, 58).

TABLA 1

FÁRMACOS EVALUADOS EN EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS VINCULADOS AL ÁREA DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS EN PACIENTES CON TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD.

<p>Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetina • Sertralina • Citalopram • Fluvoxamina <p>Inhibidores de la Monoaminooxidasa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenzelina • Tranilcipromina 	<p>Estabilizadores del ánimo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Divalproato sódico • Carbamazepina • Carbonato de Litio • Lamotrigina
<p>Antipsicóticos Atípicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clozapina • Risperidona • Olanzapina 	<p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas Opioides (Naltrexona) • Beta Bloqueantes (Propranolol) • Ácidos Grasos omega 3

- **Ácidos Grasos Omega 3:** La utilidad de los ácidos grasos omega 3 en este grupo de pacientes se sostiene a partir de los estudios que informan la efectividad de los mismos como tratamiento adyuvante en el trastorno bipolar (69) y en pacientes con depresión recurrente (42). El mecanismo involucrado se encontraría relacionado con la capacidad de los mismos para inhibir ciertos sistemas de transducción de señales intracelulares, a partir de la disminución que producen en los niveles de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Esta situación trae aparejado una disminución en los niveles intracelulares de calcio intracelular y una disminución en la actividad de la proteína quinasa C (PKC). La modificación de las señales intracelulares produciría al desarrollo de cambios moleculares y genómicos (40).

Recientemente se ha publicado un reporte que informa la probable efectividad de ciertos ácidos grasos omega 3 como el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico en el tratamiento de pacientes con TLP moderado (78). Su utilización demostró una significativa reducción de la agresión y de los síntomas depresivos con relación al grupo placebo. La limitación que presenta este estudio estaría dada por la duración del mismo (8 semanas) y por el grupo de pacientes evaluados que es pequeño, son solo mujeres y con una sintomatología moderada.

Por lo tanto, es necesario dejar bien en claro que estos estudios realizados en pacientes con TLP son muy recientes por lo cual se requiere una mayor disponibilidad de estudios randomizados, doble ciego, bajo control contra placebo y que incluyan una muestra representativa para evaluar y obtener conclusiones representativas con relación a la eficacia de los mismos en este grupo de pacientes.

Fármacos contraindicados en los pacientes con trastorno límite de la personalidad

A partir del desarrollo de diferentes estudios se ha podido observar que la utilización de determinado tipo de fármacos en los pacientes con TLP traía como consecuencia la aparición de una serie de efectos indeseables, sobretodo en el área del control de los impulsos, muchos de los cuales ponen en riesgo al paciente.

De esta manera los fármacos que se encontrarían contraindicados en este grupo de pacientes son:

- **Amitriptilina:** Varios autores describen el deterioro del funcionamiento global como consecuencia de la aparición de trastornos en el área del pensamiento ya sea a través de un incremento en el desarrollo de experiencias disociativas y una mayor ideación paranoide, el incremento de la ansiedad, hostilidad y agitación, y el incremento de las posibilidades de suicidio. A pesar de ello, Soloff ha descrito una mínima mejoría obtenida en algunas áreas de contenido depresivo en los pacientes con TLP tratados con amitriptilina, utilizando en su estudio una dosis entre 100 y 175mg/día. Sin embargo, si tenemos en cuenta la falta de una significativa eficacia terapéutica, la mayor posibilidad de desarrollar efectos de tipo paradójico y el mayor riesgo de muerte ante una sobredosis (debido al estrecho rango terapéutico de los antidepresivos tricíclicos) la amitriptilina no se considerará una droga de elección en el tratamiento de pacientes con TLP y sobretodo en aquellos con características mixtas (trastorno límite de la personalidad / trastorno esquizotípico de la personalidad: TLP/TEP) (30, 36, 59, 60, 61, 62, 63).

- **Benzodiazepinas:** Estas drogas tienen la capacidad de disminuir la neurotransmisión serotoninérgica en el SNC. Su unión al sitio alostérico localizado en el receptor GABAA, generará potenciales postsinápticos inhibitorios en las neuronas serotoninérgicas del núcleo del raphe, lo que se traduce en un efecto inhibitorio sobre la neurotransmisión serotoninérgica. El efecto inhibitorio sobre este sistema de neurotransmisión, determinaría una mayor posibilidad de desarrollo de conductas de agresión, de destrucción y de impulsividad. Así, un estudio preliminar (randomizado, doble ciego y controlado con placebo) la utilización de una dosis de 1-6mg/día de alprazolam en un grupo de 12 pacientes mujeres con diagnóstico de TLP (tratadas en forma ambulatoria) no solo demostró una falta de eficacia terapéutica sino que además se pudo observar una mayor probabilidad de precipitar episodios de disforia y pérdida de control y que en algunas oportunidades se manifestaron a través de episodios de automutilación, heteroagresión, y en ciertos casos de suicidio. Estas observaciones fueron confirmadas en un estudio posterior realizado en 16 mujeres con TLP sin comorbilidad con trastorno depresivo que recibieron una dosis promedio de 4mg/día de alprazolam. Otra variable que limita el uso de benzodiazepinas es el riesgo incrementado que presentan los pacientes con TLP al abuso y dependencia de sustancias, y la mayor propensión a alcanzar estados de toxicidad (16, 21, 30, 36, 38, 51, 79).

Otra droga hipnosedante y ansiolítica, si bien no benzodiazepínica, es la buspirona. Su mecanismo de acción consiste en a) un agonismo de receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos (autoreceptores inhibitorios de localización presináptica), b) un antagonismo débil de receptores 5-HT_{1A} postsinápticos y c) una down regulation de receptores 5-HT₂. A través de estos mecanismos se produciría una disminución de la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo dorsal del raphe, determinando así un efecto inhibitorio sobre la neurotransmisión serotoninérgica y una mayor predisposición al desarrollo de conductas impulsivas y de agresión. Sin embargo no se han desarrollado estudios que evalúen la utilización de buspirona en el grupo de pacientes con diagnóstico de TLP (38, 79).

- **Anfetaminas:** la respuesta de los pacientes con diagnóstico de TLP a las anfetaminas puede ser muy heterogénea. Algunos estudios evidencian el empeoramiento de este grupo de pa-cientes con la administración de este tipo de fármacos. Esta desmejoría se caracteriza fundamentalmente por la aparición de síntomas psicóticos en forma similar a lo que sucede con su administración en pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad, con esquizofrenia, o con episodios de intensa disforia. Por otro lado, en los pacientes con TLP las anfetami-nas están contraindicadas por el riesgo incrementado al abuso y dependencia de sustancias, y la mayor propensión a alcanzar estados de toxicidad (37, 55).

Conclusión

En los pacientes con TLP, el tratamiento farmacológico se centrará sobre los síntomas concernientes a tres áreas: cognitivo-perceptual, afectiva y de control de los impulsos. Los I.S.R.S (fluoxetina y sertralina) han demostrado una adecuada eficacia terapéutica en el área del control de los impulsos en los pacientes con TLP. Sin embargo, en el caso de su utilización como monoterapia deberá tenerse en cuenta la posible existencia de un trastorno bipolar subyacente con la consiguiente aparición de episodios de marcada excitación y un agravamiento de la sintomatología. Los estabilizadores del ánimo, fundamentalmente el divalproato de sodio, adquieren utilidad en el tratamiento de los síntomas pertenecientes al área del control de los impulsos. La carbamazepina requerirá una cuidadosa e-valuación de las características clínicas que presenta el pa-ciente con TLP para poder determinar si es posible su adminis-tración. El litio no es una droga de primera elección en este grupo de pacientes debido al estricto monitoreo de niveles plasmáticos que requiere este fármaco y las consecuencias fatales que puede tener la ingesta de una sobredosis del mis-mo. De los antipsicóticos atípicos, la clozapina ha sido la más estudiada. A pesar de haber demostrado eficacia terapéutica, no es una droga de primera elección debido al riesgo de producir agranulocitosis. Ciertos fármacos como los antidepresi-vos tricíclicos (por ejemplo: amitriptilina), benzodiazepinas (por ejemplo: alprazolam) y psicoestimulantes (por ejemplo: anfetaminas) deberán ser evitados en los pacientes con TLP.

Por lo tanto, este trabajo nos permite dejar bien en claro la no-existencia de un fármaco específico en el tratamiento de los pacientes con TLP, su utilidad en el tratamiento de los síntomas que aparecen en episodios de descompensación aguda, y el rol adyuvante que tiene en el proceso psicoterapéutico, permitiendo, favoreciendo y colaborando con su mejor desarro-llo. El proceso psicoterapéutico en estos pacientes adquiere fundamental importancia. A través del mismo también po-dremos lograr cambios y/o modificaciones sobre ciertos siste-mas biológicos de funcionamiento encargados de generar mu-chos de los síntomas presentes en este grupo de pacientes.

Una postura integracionista que produzca un acercamiento entre los modelos neurobiológicos, farmacológicos y psicológicos nos confronta con la complejidad que tiene el enten-dimiento de las conductas complejas (por ejemplo la agresión, la conducta sexual, la conducta alimentaria, el abuso de sustancias, etc.) presentes en el ser humano, en las que además interviene de manera fundamental la libre elección de las conductas ejercida por las personas. De esta manera, la construcción de un campo de constante investigación en el cual las neurociencias y la psicología puedan complementarse nos permitirá entender al ser humano de una forma mas completa, evitando caer en una excesiva “biologización” y “medicali-zación” de las conductas humanas complejas, lo cual puede resultar extremadamente riesgoso. Tener en cuenta esta multiplicidad de variables en el entendimiento de los sujetos con trastornos de personalidad, entre ellos el TLP, nos

dará la posibilidad de acceder a mejores y más eficaces estrategias psicoterapéuticas y psicofarmacológicas, las cuales deben tener por finalidad permitir el acceso a una mejor calidad de vida.

Referencias Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10 Suppl): 1-52
2. Akiskal H S, Chen S E, Davis G C, Puzantian V R, Kashgarian M, Bolinger J M. An adjective in search of a noun. *J Clin Psychiatry* 1985; 46 (2): 41-48.
3. Akiskal H S. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (Suppl 1): S4-S14.
4. Baldessarini R J. Los fármacos y el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. En: Goodman Gilman A: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed: Goodman Gilman A, Rall T W, Nies A S, Taylor P. 8ª edición. Editorial Médica Panamericana, México DF; 1991.
5. Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, Maffei C, Smeraldi E. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (3): 103-107.
6. Bohus M J, Landwehrmeyer G B, Stiglmayr C E, Lim-berger M F, Bohme R, Schmahl C G. Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (9): 598-603.
7. Brinkley JR. Pharmacotherapy of borderline states. *Psy-chiatr Clin North Am* 1993; 16 (4): 853-884.
8. Chengappa K N R, Ebeling T, Kang J S, Levine J, Pare-pally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (7): 477-484.
9. Coccaro E F, Astill J L, Herbert J L y Schut A G. Fluo-xetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R borderline personality disorder patients. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (5): 373-375.
10. Coccaro E F, Siever L J. The Neuropsychopharmacology of Personality Disorders. En: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Ed: Bloom F E, Kupfer D J. Raven Press Ltd, New York 1995; Cap 35: 1567-1579.
11. Coid j, Allolio B, Rees L H. Raised plasma metenke-phalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet* 1983; 2 (8349): 545-546.
12. Cornelius J R, Soloff P H, Perel J M, y Ulrich R F. Fluo-xetine trial in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 26 (1): 151-154.
13. Cornelius J R, Soloff P H, George A, Ulrich R F, Perel J M. Haloperidol vs phenelzine in continuation therapy of borderline disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 (2): 333-337.
14. Cornelius J R, Soloff P H, Perel J M, Ulrich R F. Conti-nuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (12): 1843-1848.
15. Cowdry R W. Psychpharmacology of borderline personality disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (8, Suppl): 15-25.
16. Cowdry R W, Gardner D L.. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 (2): 111-119.
17. De La Fuente J M, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4 (4): 531-541.
18. Fava M: Anger, Aggression, and violence. *Psychophar-macologic treatment of pathologic aggression*. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20 (2): 427-451.
19. 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 (5): 442-446.
20. Gardner D, Cowdry R. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (4): 519-522.
21. Gardner D L, Cowdry R W. Alprazolam induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142 (1): 98-100.
22. Gardner D L, Cowdry R W. Development of melancholia during carbamazepine treatment in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6 (4): 236-239.
23. Gardner D L, Cowdry R W. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: a review. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25 (4): 515-523.
24. Gómez F M. Vínculos tempranos y su impacto biológico. *Psicofarmacología* 2000; 6: 4-8.
25. Griengl H, Sendera A, Dantendorfer K. Naltrexone as a treatment of self injouious behavior – a case report. *Acta Psychaitr Scand* 2001; 103 (3): 234-236.

26. Gunderson J G. Pharmacotherapy for patients with borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (7): 698-700.
27. Guzder J, Paris J, Zerkowicz P, Feldman R. Psychological risk factors for borderline pathology in school age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38 (2): 206-212.
28. Hirschfeld R M A. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 14): 48-53.
29. Holander E, Allen A, Prieto Lopez R, Bienstock C A, Grossman R, Siever L J, Merkatz L, Stein D J. A preliminary double blind placebo controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (3): 199-203.
30. Hori A. Pharmacotherapy for personality disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52 (1): 13-19.
31. Johnson J G, Cohen P, Brown J, Smailes E M, Bernstein D P. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (7): 600-606.
32. Jufe G, Mazaira S. Estabilizantes del humor. *Farmacología del Litio*. En: Zieher L M: Colección de Farmacología. Neuropsicofarmacología Clínica. Ed: Alvano S A, Iannantuono R F, Serra H A. Gráfica Siltor 1999.
33. Kavoussi R J, Liu J, Coccaro E F. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (4): 137-141.
34. Kavoussi R J, Coccaro E F. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (12): 676-680.
35. Khouzam H R, Donnelly N J. Remission of self-mutilation in a patient with borderline personality during risperidone therapy. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185 (5): 348-349.
36. Kutcher S P, Blackwood D H R. Pharmacotherapy of the borderline patient: a critical review and clinical guidelines. *Can J Psychiatry* 1989; 34 (4): 347-353.
37. Lucas P B, Gardner D L, Wolkowitz O M y Cowdry R W. Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 14 (12): 1577-1579.
38. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998; 44 (3): 151-162.
39. Markovitz P J, Calabrese J R, Schuls S C, y cols: Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (8): 1064-1067.
40. Mazaira S. Nuevas drogas antirrecurrencias. *Psicofarmacología* 2000; 3: 10-13.
41. Mc Gee M D. Cessation of self mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone (letter). *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (1): 32-33.
42. Nemets B, Stahl Z, Belmaker R H. Addition of omega 3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (3): 477-479.
43. Norden M J. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13 (6): 885-893.
44. Paris J, Zweig-Frank H. A critical review of the role of childhood sexual abuse in the etiology of borderline personality disorder. *Can J Psychiatry* 1992; 37(2): 125-128.
45. Paris J. Childhood precursors of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23 (1): 77-88.
46. Pinto O C, Akiskal H S. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998; 51 (3): 333-343.
47. Reist C, Nakamura K, Sagart E, Sokolski K, Fujimoto K A. Impulsive Aggressive behavior: open label treatment with citalopram. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (1): 81-85.
48. Rifkin A, Quitkin F, Carillo C, Blumberg A G, Klein D F, Oaks G. Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27 (4): 519-523.
49. Rinne T, van der Brink W, Wouters L, van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (12): 2048-2054.
50. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 62 (3): 241-244.
51. Rosenbaum J F, Woods S W, Groves J E, y Klerman G L. Emergence of hostility during alprazolam treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (6): 792-793.
52. Roth A, Ostroff R B, Hoffman R E. Naltrexone as a treatment for repetitive self injurious behavior: an open label trial. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (6): 233-237.
53. Saper J R. Borderline Personality, Opioids, and Naltrexone. *Headache* 2000; 40 (9): 765.
54. Salzman C, Wolfson A N, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Schwartz J, Miyawaki E. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 (1): 23-29.
55. Schulz S C, Cornelius J, Schulz P M, Soloff P H. The amphetamine challenge test in patients with borderline disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145 (7): 809-814.

56. Schulz S C, Camlin K L, Berry S A, Jesberger J A. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (10): 1429-1435.
57. Silva H, Jerez S, Paredes A, Salvo J, Rentería P, Ramirez A, Montes C. Fluoxetina en el tratamiento de los trastornos límite de la personalidad. *Acta Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1997; 25 (6): 391-395.
58. Silver J M, Yudofsky S C, Slater J A, Gold R K. Propra-nolol treatment of chronically hospitalised patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11(3): 328-335.
59. Soloff P H, George A, Nathan R S, Schulz PM, Perel J M. Paradoxical effects of amitriptyline in borderline patients. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (12): 1603-1605.
60. Soloff P H, George A, Nathan R S, y Schulz PM, Ulrich R F, Perel J M. Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. A double blind study of amitriptyline, haloperidol, and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43 (7): 691-697.
61. Soloff P H, George A, Nathen RS, Schulz PM, Perel JM. Behavioral dyscontrol in borderline patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23 (1): 177-181.
62. Soloff P H, George A, Nathan S, Schulz P, Cornelius J R, Herring J, Perel J. Amitriptyline versus Haloperidol in borderlines: Final outcomes and predictors response. *J Clin Psy-chopharmacol* 1989; 9 (4): 238-246.
63. Soloff P H, Cornelius J, Anselm G. The depressed borderline: One disorder or two? *Psychopharmacol Bull* 1991; 27 (1): 23-30.
64. Soloff P H. Is there any drug treatment of choice for the borderline patient? *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (Suppl 379): 50-55.
65. Soloff P H, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel J M, Ulrich R F. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (5): 377-385.
66. Soloff P H. Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: Symptoms specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation. *Bull Menninger Clin* 1998; 62 (2): 195-214.
67. Soloff P H. Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23 (1): 169-192.
68. Stein D J, Simeon D, Frenkel M, Islam M, Hollander E. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (11): 506-510.
69. Stoll A L, Severus W E, Freeman M P, Rueter S, Zboyan H A, Diamond E, Cress K K, Marangell L. Omega 3 fatty acid in bipolar disorder: a preliminary double blind, placebo controlled trial. *Arch Gen Psychaitry* 1999; 56 (5): 407-412.
70. Sweeney D R. Treatment of outpatients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (8, Suppl): 32-35.
71. Szigethy E M, Schulz S C. Risperidone in comorbid borderline personality disorder and dysthymia. *J Clin Psycho-pharmacol* 1997; 17(4): 326-327.
72. Tejani-Butt S M, Labow D W. Time course of effects of adrenalectomy and corticosterone replacement on 5-HT_{1A} receptors and 5-HT uptake sites in the hippocampus and dorsal raphe nucleus of the rat brain: An autoradiographic analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 113: 481-486.
73. Torgersen S. Genetics of patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23 (1): 1-9.
74. Tyrer P, Seivewright N. Pharmacological treatment of personality disorders. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11 (6): 493-499.
75. Wicox J A. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7 (1): 33-37.
76. Zanarini M C. Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Psychitr Clin North Am* 2000; 23 (1): 89-101.
77. Zanarini M C, Frankenburg F R. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder: a double blind, placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (11): 849-854.
78. 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 (1): 167-169.
79. Zieher L M: Colección de Farmacología. Neuropsico-farmacología Clínica. Ed: Alvano S A, Iannantuono R F, Serra H A. Gráfica Siltor 1999.
80. Zorrilla M. Caminos intracelulares de comunicación neuronal vinculados a la familia de proteínas WNT y su relación con el mecanismo de acción del litio y la enfermedad de Alzheimer. *Psicofarmacología* 2001; 7: