

M. Díaz-Marsá
K. Tajima
A. Montes
J. L. Carrasco

Tratamiento con fármacos anticomiciales de los trastornos de la personalidad

Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Introducción. El uso de fármacos antiepilépticos en el tratamiento de los trastornos de conducta disruptivos e impulsivos no es nuevo. Hace más de 30 años se utilizaba la fenitoína en los sujetos emocionalmente inestables y con agresividad, tras lo que siguió un uso extendido de la carbamazepina en todos los síndromes con estas características.

Objetivos. Revisar en la literatura científica la información disponible sobre el uso de fármacos primariamente comercializados como anticomiciales en el tratamiento de los trastornos de la personalidad.

Métodos. Revisión sistemática de bases de datos internacionales y nacionales.

Resultados. Varios fármacos anticomiciales han sido probados con éxito en ensayos controlados con placebo de pacientes con diagnóstico de trastorno de la personalidad, siendo la oxcarbazepina, el topiramato, el ácido valproico y la lamotrigina los que presentan más estudios. No obstante, la información es aún insuficiente para la determinación de las dimensiones sintomáticas específicas sobre las que actúan estos fármacos, así como de sus mecanismos de acción. Se necesitan más estudios y probablemente una mayor homogeneización de los criterios diagnósticos utilizados en los mismos para poder tener una idea más certera acerca del beneficio de estos fármacos en los trastornos de la personalidad.

Palabras clave:
Antiepilépticos. Trastornos de personalidad.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 3):39-45

Treatment of personality disorders with antiseizure drugs

Introduction. The use of antiepileptic drugs for the treatment of disruptive and impulsive behavior disorders is not new. Fenitoin was used 30 years ago in emotionally unstable and aggressive subjects. This was followed by extended use of carbamazepine in all the syndromes with these characteristics.

Correspondencia:
José Luis Carrasco
Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: jcarrasco.hcsc@salud.madrid.org

Objectives. Review in the scientific literature of the information available on the use of drugs that are mainly marketed as antiseizure drugs in the treatment of personality disorders.

Methods. Systematic review of international and national databases.

Results. Several anti-seizure drugs have been tested successfully in placebo-controlled trials in patients diagnosed of personality disorder, oxcarbazepine, topiramate, valproate and lamotrigine being those which have been studied most. However, there is still not enough information to determine the specific symptomatic dimensions on which these drugs act and their action mechanisms. More studies and probably greater homogenization of the diagnostic criteria used in them are needed to be able to obtain a more accurate idea of the benefit of these drugs in personality disorders.

Key words:
Anticonvulsant. Personality disorders.

INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos anticonvulsivantes en los trastornos de la personalidad se remonta al año 1967, cuando Jonas¹ comunicó haber usado fenitoína con relativo éxito en pacientes con la denominada esquizofrenia pseudoneurótica. Años más tarde esta observación sobre la eficacia de la fenitoína fue confirmada por Stephens y Shaffer², quienes probaron que el fármaco reducía sensiblemente la ansiedad, la irritabilidad y la ira en pacientes con características de personalidad límite. Por los mismos años se comenzó a utilizar también el litio en el manejo de los pacientes con características de trastornos de la personalidad y conductas inestables e impulsivas.

BASES RACIONALES PARA EL USO DE ANTICOMICIALES EN LOS TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

No es una tarea fácil explicar con claridad la racionalidad de los tratamientos biológicos en los trastornos de la perso-

alidad por cuanto el mismo concepto nosológico y psicobiológico es incierto y complicado. Son numerosos y muy distintos los fármacos que se han utilizado en el tratamiento de los síntomas asociados a los trastornos de la personalidad, desde los antidepresivos a los antipsicóticos, pasando por los anticomiciales, las sales de litio y las benzodiazepinas. Y todo ello indica que se ha visto eficacia, al menos parcial, con cada uno de ellos. La regulación de la conducta y de las emociones en las situaciones de estrés es un fenómeno complejo en el que intervienen diferentes mecanismos cerebrales y que por tanto puede ser manipulado con fármacos de mecanismo de acción diferente. Junto a ello, la imprecisa delimitación del diagnóstico de trastorno de la personalidad da lugar a que existan diferentes dimensiones sintomáticas dentro de los trastornos que, aunque relacionadas entre sí, constituyen ámbitos psicobiológicos distintos.

Las dimensiones sintomáticas que definen los trastornos de la personalidad son varias, aunque las más aceptadas en la clínica son las descritas por Siever y Davis en 1991³ como ansiedad, inestabilidad afectiva, agresión impulsiva y organización conceptual. Algunas de ellas pueden estar psicobiológicamente relacionadas con el efecto terapéutico de los anticomiciales en los trastornos de la personalidad.

Dimensión ansiosa de los trastornos de la personalidad

La relación de los trastornos de la personalidad con la ansiedad ha sido y es aún motivo de debate. Clásicamente se consideraba que sólo los trastornos del denominado clúster C (ansioso-evitativos, obsesivos y dependientes) tenían un alto grado de ansiedad inhibitoria. No obstante, la participación de la ansiedad, en grado intenso además, en el trastorno límite de la personalidad es un hecho cada vez más aceptado y entendido⁴. Los individuos ansiosos se caracterizan por altos niveles de activación (*arousal*) a nivel cortical y autonómico y elevados umbrales para la sedación⁵, lo que indica la existencia de un estado de hiperexcitabilidad o hiperrespuesta en estos sujetos. Estas alteraciones podrían incluir una disminución en la actividad global del sistema gabaérgico y/o una hiperactividad del sistema regulador de la hormona liberadora de corticotropina (CRH; *corticotropin releasing hormone*), lo que explica la acción terapéutica de diversos fármacos anticomiciales en los trastornos por ansiedad. En lo que respecta a los neurotransmisores, algunos datos inducen a pensar que los individuos ansiosos pudieran presentar una hiperactivación de los receptores serotoninérgicos postsinápticos. Curiosamente, las benzodiazepinas, fármacos útiles en aliviar algunos de los síntomas presentes en estas personalidades, potencian la acción del ácido γ -aminobutírico (GABA) a la vez que reducen la actividad tanto de la CRH como de las neuronas serotoninérgicas del tronco del encéfalo⁶.

Por último, estudios recientes asocian anomalías en la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-supradrenal (HHS)

con la presentación del trastorno límite de la personalidad⁷. Estas anomalías están en la misma dirección que las encontradas en los trastornos por estrés postraumático y consistirían en una exagerada supresión del cortisol tras la administración de dexametasona, lo que refleja un alto grado de inhibición por retroalimentación del eje HHS. Estos hallazgos se han interpretado como un mecanismo compensatorio del eje HHS para contrarrestar una exagerada sensibilidad de la respuesta al estrés, lo que resulta coherente con la clínica habitual de estos pacientes.

Dimensión cognitiva de los trastornos de la personalidad

Los trastornos de la personalidad tienen una peculiar forma de pensar e interpretar las señales del entorno que, sin llegar a ser extrañas o delirantes, distorsionan la medida de los estímulos y de las posibles consecuencias asociadas. Esto limita de manera importante sus recursos y habilidades interpersonales y dificulta su adaptación social. Se ha sugerido que estas disfunciones estarían asociadas a algunos déficits en las funciones de los lóbulos prefrontales relacionadas con la atención, la memoria de trabajo y otras capacidades ejecutivas. Estos déficits se manifiestan en la pobre ejecución de tests frontales como el *Wisconsin Card Sorting Test*⁸ y en la presencia de indicadores biológicos de déficit de función frontal. Algunos estudios con neuroimagen funcional han demostrado un patrón de disminución del flujo cerebral frontal en pacientes con trastornos límite y antisocial de la personalidad durante las pruebas de funciones ejecutivas⁹. En global, los datos sugieren que la disminución de la actividad metabólica en áreas orbitofrontales se correlaciona con un pobre control de la impulsividad y de la agresividad presente en estos trastornos de la personalidad.

Se ha sugerido que la actividad dopaminérgica prefrontal pudiera estar implicada en el funcionamiento cognitivo. Una reducción de los niveles raquídeos de ácido homovanílico que refleja una disminución de la actividad de dopamina en áreas frontales ha sido descrita en el trastorno esquizotípico de la personalidad. Además parece que los déficits cognitivos mejoran con la administración de pequeñas dosis de agonistas dopaminérgicos como la anfetamina¹⁰.

Dimensión inestabilidad afectiva de los trastornos de la personalidad

La disregulación afectiva y emocional pudiera estar en el origen de los síntomas principales de los trastornos de la personalidad y en particular de las conductas autolesivas e impulsivas. La inestabilidad afectiva de los trastornos de la personalidad es reactiva y brusca, con distimias intensas y breves en respuesta a frustraciones afectivas menores y estados breves de bienestar y hasta cierta hipertimia¹¹. La utilización de anticomiciales en los trastornos de la personalidad se ha basado en parte en sus capacidades eutimizantes en el trastorno bipolar a partir de la equiparación de la ines-

tabilidad afectiva. No obstante, la inestabilidad emocional del trastorno de la personalidad es más sensible al entorno y a aspectos específicos de éste¹² y algunos autores proponen que la inestabilidad afectiva de los trastornos límite de la personalidad es un concepto natural diferente a la labilidad afectiva de los trastornos bipolares¹³.

Dimensión impulsivo-agresiva en los trastornos de la personalidad

Desde el punto de vista de la neurotransmisión el sistema serotoninérgico parece estar implicado en los fenómenos impulsivos según han demostrado algunos estudios preclínicos. Las lesiones de las vías serotoninérgicas producen una disminución de la capacidad de reprimir conductas, lo que parece residir en la pérdida de la capacidad para traducir el inminente castigo en una conducta inhibitoria¹⁴. En la clínica el déficit serotoninérgico ha sido demostrado en relación con los síntomas impulsivos. El metabolito principal de la serotonina, el 5-HIAA, se ha encontrado reducido en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con intentos de suicidio y en pacientes con conductas agresivas y algunos estudios han encontrado una inhibición de la respuesta de prolactina a agonistas serotoninérgicos en pacientes con trastorno límite de la personalidad¹⁵. Esta relación entre la serotonina y la impulsividad se confirma por el efecto beneficioso que parecen tener algunos fármacos proserotoninérgicos como la fluoxetina o el litio en el tratamiento de las conductas agresivas y violentas¹⁶.

La relación entre el efecto farmacológico y la reducción de las conductas impulsivas no está claramente determinada. Se han propuesto varias opciones que incluyen la acción potenciadora del GABA que tienen la mayoría de estos fármacos a través de distintos mecanismos. Junto a ello algunos fármacos anticomiciales tienen también un efecto potenciador de la serotonina directo y otros ejercen acciones inhibitorias directas sobre el glutamato. Todo ello determina en conjunto un efecto inhibitorio general, libre de los efectos sedantes de la benzodiazepinas y con un componente antidisfórico específico¹⁷.

UTILIZACIÓN DEL LITIO EN LOS TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

A principios de la década de 1970 comenzó a estudiarse el posible efecto beneficioso de las sales de litio en la inestabilidad emocional de los pacientes con trastornos de la personalidad basándose en sus propiedades eutimizantes. Algunos estudios encontraron que el litio reducía las oscilaciones anímicas entre depresión y manía en estos pacientes, aunque era ineficaz en una importante proporción de ellos. Posteriormente se estudió el efecto beneficioso en las conductas agresivas basándose en observaciones clínicas sobre la disminución de la irritabilidad. La eficacia del litio en la reducción de las conductas agresivas se demostró en un es-

tudio controlado con placebo hace más de 30 años¹⁸, si bien los pacientes incluidos no fueron diagnosticados de trastorno de personalidad de manera protocolizada. Se trataba de presos violentos que recibieron tratamiento con sales de litio o placebo y en los que se observó que el litio producía una reducción muy significativa de las conductas violentas, mientras que con el placebo no se observaba ninguna modificación de las mismas. Años más tarde las sales de litio fueron estudiadas en estudios abiertos¹⁹ y en un estudio controlado con placebo en población clínica diagnosticada de trastorno límite de la personalidad²⁰, demostrando una significativa eficacia en la reducción de las conductas impulsivas y del descontrol conductual global. Posteriores estudios han replicado estos hallazgos encontrando una reducción de la irritabilidad y de los episodios de violencia junto a una conducta más reflexiva ante las adversidades con el uso del litio^{21,22}). La relación entre los efectos antiagresivo y estabilizador del estado de ánimo de las sales de litio no ha sido establecida en años posteriores y sigue siendo incierta.

A pesar de todo ello, el litio no se considera actualmente un fármaco de primera elección debido a su perfil farmacológico, que conlleva un riesgo importante en caso de conductas autolíticas tan habituales en este tipo de pacientes. Además, el uso del litio ha sido asociado a una posible exacerbación de la agresividad en pacientes que presentaban descontrol conductual asociado a comicalidad²³.

UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS EUTIMIZANTES EN LOS TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

El trastorno límite de la personalidad es el que presenta una mayor comorbilidad con el eje I y no es infrecuente que los propios síntomas del trastorno límite de la personalidad sean confundidos con patología del eje I. Estos pacientes presentan fundamentalmente inestabilidad afectiva, con importantes oscilaciones del estado de ánimo, hipomanía, depresiones que a veces hacen pensar en una ciclotimia que, junto con la impulsividad, la agresividad, la ira intensa, son síntomas que pueden mejorar mediante el uso de estabilizadores del estado de ánimo.

El uso de fármacos anticomiciales como estabilizadores del estado de ánimo se basa en teorías que defienden que la manía puede «suscitar» episodios ulteriores de manía y, por tanto, se percibió que existía un paralelismo lógico con los trastornos convulsivos, dado que las convulsiones pueden suscitar nuevas convulsiones²⁴.

La carbamazepina tiene una estructura molecular similar a la imipramina, aunque ambos componentes inducen efectos neuroquímicos, hepáticos y clínicos diferentes²⁵. El uso de la carbamazepina en el trastorno límite de la personalidad se ha asociado a un descenso significativo del número de intentos autolíticos y de los episodios de descontrol graves, con mejoría de la ansiedad, de la ira y de la euforia, consiguiendo con ello que los pacientes con trastorno límite

de la personalidad tengan una reducción significativa de la impulsividad y un comportamiento más reflexivo. Cowdry et al.²⁶ en un estudio doble ciego controlado con placebo de alprazolam (a dosis de 4,7 mg/día), carbamazepina (a dosis de 820 mg/día), trifluoroperazina (a dosis de 7,8 mg/día) y tranilcipronina (a dosis de 40 mg/día) observaron que los pacientes que recibieron carbamazepina y trifluoroperazina mostraron una disminución en las conductas disruptivas, si bien el descenso era más marcado en el caso de la carbamazepina. Por el contrario aquellos pacientes que recibieron alprazolam mostraron un incremento en el descontrol de impulsos. Basándose en las propiedades de la carbamazepina como anticonvulsivante, con efectos primarios sobre estructuras del sistema límbico subcortical, Gardner et al.²⁷ realizaron un estudio doble ciego cruzado con carbamazepina y placebo en 11 mujeres con trastorno límite de la personalidad, donde se observó una disminución de la gravedad de las conductas impulsivas asociada a la carbamazepina.

Otros autores como De la Fuente et al.²⁸ en un estudio doble ciego controlado con placebo encontraron diferencias significativas en una muestra de 20 sujetos con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad durante un período de 30 días, concluyendo que no sería un tratamiento de primera elección en el trastorno límite de la personalidad.

La oxcarbazepina es un anticonvulsivante estructuralmente relacionado con la carbamazepina que se ha probado en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar, abuso de sustancias, psicosis resistente y trastorno esquizoafectivo²⁵. Dada su mayor facilidad de uso está siendo considerada cada vez más una alternativa importante a la carbamazepina. La carbamazepina y la oxcarbazepina no sólo presentan similitudes estructurales, sino también fisiológicas y las diferencias entre ambas se dan en el grado de inducción de las enzimas hepáticas que es significativamente menor en el caso de la oxcarbazepina.

Bellino et al.²⁹ en un estudio piloto sobre la eficacia y la tolerancia de la oxcarbazepina en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad concluyeron que el tratamiento con oxcarbazepina en una muestra de 17 pacientes a dosis entre 1.200 y 1.500 mg/día resultaba efectivo y con un buen perfil de tolerancia en el manejo de los pacientes con trastorno límite de la personalidad, sin observarse casos de hiponatremia ni efectos adversos graves durante las 12 semanas que duró el estudio.

La impulsividad agresiva es un síntoma clínicamente significativo en la práctica habitual, pero hay pocos estudios controlados que evalúen la eficacia farmacológica específica en el control de dicho síntoma. Mattes et al.³⁰ realizaron un estudio aleatorizado con oxcarbazepina y placebo durante 10 semanas en pacientes con impulsividad agresiva clínicamente significativa y sin otro diagnóstico psiquiátrico que requiriera claramente tratamiento utilizando dosis entre 1.200 y 2.400 mg/día. El estudio demostró que los pa-

cientes con una mayor impulsividad agresiva se beneficiaban del tratamiento con oxcarbazepina.

A pesar del creciente interés que suscita el trastorno por déficit de atención en el adulto, existen pocos estudios farmacológicos controlados para el mismo. Existen recientes estudios que demuestran el beneficio del uso de fármacos estabilizadores del estado de ánimo en el trastorno por déficit de atención en adulto. Los resultados de la investigación de Davids et al.³¹ indican que la oxcarbazepina puede ser un potencial agente en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el adulto a dosis entre 300 y 1.500 mg/día (tabla 1).

Otro de los anticomociales más estudiado es el ácido valproico, que también ha demostrado ser útil en este grupo de pacientes y se asocia a mejoría en la irritabilidad, la ansiedad, la ira, la impulsividad y en la hipersensibilidad al rechazo, consiguiendo una mejoría global del paciente. Stein et al.³² en un estudio realizado con 11 pacientes durante 8 semanas, con niveles de valproato en sangre entre 50 a 100 µg/ml, observaron una mejoría en los síntomas cardinales (ansiedad, ira, sensibilidad al rechazo, impulsividad) en más de la mitad de los pacientes. En la misma línea, Hollander et al.³³ observaron que aquellos sujetos con mayores tasas de impulsividad, según las escalas de impulsividad de Barrat, respondían mejor a divalproato que a placebo utilizando dosis

Tabla 1 Principales estudios controlados de fármacos anticomociales en trastornos de la personalidad

Autor	Fármaco	Diagnóstico	Resultados
Bellino et al., 2005	Oxcarbazepina	N = 17 TLP	Reducción de conductas impulsivas
Mates et al., 2005	Oxcarbazepina	N = 21 Agresividad impulsiva	Reducción de la agresividad
Davids et al., 2006	Oxcarbazepina	N = 16 TDAH	Reducción de conductas impulsivas
Hollander et al., 2005	Valproato	N = 18 TLP	Reducción de la impulsividad
Nikel et al., 2007	Topiramato	N = 81 TLP	Reducción de la hostilidad y agresividad
Tritt et al., 2005	Lamotrigina	N = 24 TLP	Reducción de conductas impulsivas

TLP: trastorno límite de la personalidad; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

entre 750 y 1.500 mg/día. Gobbi et al.³⁴ en un estudio retrospectivo con casos controles, con una muestra de 54 pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos de máxima seguridad en Canadá (diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar y trastorno de la personalidad), observaron que la combinación de topiramato y valproato permitía un mayor control de la agresividad, así como de los episodios de agitación. Hellings et al.³⁵ en un estudio doble ciego con placebo y grupo control estudiaron la eficacia del valproato en el control de las conductas agresivas en jóvenes con trastornos del desarrollo, no obteniendo resultados concluyentes debido a la elevada respuesta a placebo. Takahashi et al.³⁶ estudiaron la eficacia del valproato en el control de la agresividad en pacientes con daño cerebral a dosis de 400 mg/día. Lindenmayer et al.³⁷ realizaron una revisión de estudios sobre el uso de valproato en el control de las conductas violentas y la agresividad, de la literatura desde 1988. En la revisión se encontraron un total de 17 estudios al respecto con un total de 164 pacientes, sin observarse ningún estudio doble ciego ni grupo control con placebo. Se calculó una tasa de respuesta del 77,1% cuando la respuesta se había fijado en un 50%. Los diagnósticos más frecuentes fueron demencia, síndromes orgánicos cerebrales y retraso mental. El efecto antiagresivo generalmente ocurría en conjunción con otros fármacos psicotrónicos.

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico de la clase feniltiazina que se ha observado que facilita la estabilización del estado de ánimo en el trastorno bipolar mediante la prevención de los episodios depresivos²⁵. En estos momentos la lamotrigina es el único estabilizador del estado de ánimo que ha demostrado ser más eficaz en la fase depresiva que en la fase maníaca o hipomaniaca el trastorno bipolar.

La lamotrigina puede ser eficaz en la reducción de las conductas impulsivas y agresivas y en el manejo de la ira. El fármaco mejora la estabilidad emocional, disminuyendo los síntomas depresivos y estabilizando los episodios impulsivos autolesivos³⁸. Tritt et al.³⁹ en un estudio aleatorizado doble ciego con grupo placebo controlado, con una muestra de 24 mujeres, estudiaron la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento de la agresividad en mujeres con trastorno límite de la personalidad, demostrando una buena tolerancia y eficacia en el control de la agresividad en mujeres con este diagnóstico. Se ha sugerido que su mecanismo de acción dependería de sus efectos antiglutamatérgicos y neuroprotectores.

La gabapentina fue aprobada en 1994 por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense como tratamiento complementario de la epilepsia parcial compleja con o sin generalización. El mecanismo de acción anticonvulsivante y psicotrópico de la gabapentina no se ha definido con detalle²⁵. La gabapentina presenta un potencial terapéutico sustancial en los trastornos del estado de ánimo, los trastornos relacionados con sustancias complicados con síndromes dolorosos comórbidos, la ansiedad, el temblor o el insomnio.

La gabapentina muestra un perfil farmacocinético favorable, con una ventaja especial en los pacientes que sufren insuficiencia hepática.

La gabapentina ha sido menos estudiada, aunque parece mejorar la irritabilidad y la capacidad reflexiva^{40,41}.

Por último, el topiramato es un fármaco anticomicial que ha sido objeto de numerosos estudios en conductas impulsivas de distinta naturaleza durante los últimos años. El topiramato es otro compuesto aprobado como anticonvulsivante y en estudio como estabilizador del estado de ánimo. Su mecanismo de acción parece consistir en potenciar la función gabaérgica y en reducir la función de glutamato²⁵. Las acciones estabilizadoras del estado de ánimo se pueden dar a dosis más bajas que sus acciones anticonvulsivantes. Este compuesto tiene el interesante efecto secundario de pérdida de peso en algunos pacientes, un efecto casi único entre los estabilizadores del estado de ánimo que generalmente provocan ganancia de peso.

A la vista de los posibles efectos beneficiosos del topiramato sobre el peso, las alteraciones de conducta alimentaria y la dependencia de alcohol este fármaco podría ser útil en aquellos casos en los que se asocia aumento de peso inducido por psicotrópicos, obesidad, comportamiento alimentario compulsivo y alcoholismo. En el trastorno límite de la personalidad diversos estudios han demostrado su eficacia en el control de las conductas autolesivas y en la reducción de la ira con dosis medias de 250 µg/día⁴². En otro estudio, Nickel et al.⁴³ evaluaron la eficacia del topiramato en comparación con placebo en el tratamiento de la agresividad en hombre con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad, incluyendo un tamaño muestral de 42 sujetos durante 8 semanas. Este mismo autor realizó el mismo ensayo con una muestra de 29 mujeres con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad según criterios del SCID II, demostrando la eficacia del topiramato en el control de la ira, la agresividad y mostrándose como un fármaco seguro y con buen perfil de tolerancia. Además de advertir el efecto beneficioso que se espera de la pérdida de peso⁴⁴, Gobbi et al.³⁴ compararon los efectos farmacológicos del topiramato con los del valproato y su combinación en pacientes que sufrían trastornos psiquiátricos donde primaba una marcada agresividad y agitación. El estudio concluye que el topiramato puede ser un fármaco válido en el control de las conductas agresivas en psicosis. Los resultados del estudio demuestran una eficacia similar en el control de las conductas agresivas comparado con el valproato en monoterapia y en combinación con topiramato.

Los barbitúricos poseen propiedades sedantes e hipnóticas y sus perfiles terapéuticos son en general peores que los de las benzodiazepinas. Debido a los riesgos que conlleva su uso (sobredosis mortal debido a su efecto depresor sobre la respiración) se prescriben actualmente únicamente como anticonvulsivantes²⁵. En un estudio doble ciego cruzado de placebo con fenitoína observaron una disminución las conductas agresivas después de 6 semanas de uso. El estudio

Tabla 2		
Eficacia y perfil de tolerancia de fármacos anticomiciales en trastornos de la personalidad		
	Eficacia en el control de la impulsividad	Perfil de tolerancia
Carbamazepina	**	*
Oxcarbazepina	***	***
Ácido valproico	***	**
Lamotrigina	**	**
Topiramato	***	***
Gabapentina	*	**

*Eficacia teórica. **Eficacia clínica contrastada. ***Eficacia basada en estudios controlados.

demonstró una disminución de las conductas agresivas en comparación con su situación basal y el grupo placebo⁴⁵.

En conclusión, los anticomiciales han demostrado en diferentes estudios que pueden mejorar las conductas impulsivas, las conductas autolesivas y la capacidad reflexiva en los pacientes con trastornos de la personalidad. Los estudios controlados son más numerosos en los fármacos nuevos, aunque el beneficio terapéutico observado en la práctica clínica habitual avala también el uso de la carbamazepina y el valproato. En general todos estos fármacos han resultado eficaces en el tratamiento de estos pacientes, si bien el perfil de tolerancia es diferente entre ellos y en general es más beneficioso en los fármacos de desarrollo más reciente como la oxcarbazepina o el topiramato. La dosificación adecuada de estos fármacos para los trastornos de la personalidad es muy variable entre los distintos pacientes, habiéndose utilizado dosis muy dispares en los diferentes estudios (lo que puede estar también relacionado con la heterogeneidad misma del concepto nosológico de trastornos de la personalidad). Finalmente conviene subrayar que a pesar de sus similitudes la ausencia de eficacia de un fármaco anticomicial en el trastorno de la personalidad no predice la falta de eficacia con otro fármaco anticomicial (tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

- Jonas AD. The diagnostic and therapeutic use of diphenylhydantoin in the subictal state and non epileptic dysphoria. *Int J Neuropsychiatry* 1967;3(Suppl.):21-9.
- Stephens JH, Shaffer JW. A controlled study of the effects of diphenylhydantoin on anxiety, irritability, and anger in neurotic outpatients. *Psychopharmacologia* 1970;17:169-81.
- Siever L, Davis K. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:1647-58.
- Gratz KL, Tull MT, Gunderson JG. Preliminary data on the relationship between anxiety sensitivity and borderline personality disorder: the role of experiential avoidance. *J Psychiatr Res* 2007;14.
- Gray JA. *The neuropsychology of anxiety*. New York: Oxford University Press Inc, 1982.
- Price Lh, Goddard Aw, Barr Lc, Goodman WK. Pharmacological challenges in anxiety disorders. En: Bloom FE, Kupfer DJ, editores. *Psychopharmacology: the forth generation of progress*. New York: Raven Press, 1994; p. 1311-24.
- Carrasco JI, Díaz-Marsá M, Pastrana I, Molina R, Solana J. Supresión de cortisol tras dexametasona en el trastorno límite de la personalidad. *Actas Esp Psiquiatr*, 2003.
- LeGris J, van Reekum R. The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Can J Psychiatry* 2006;51:131-42.
- Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, et al. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:614-23.
- Schulz SC, Cornelius J, Schulz PM, Soloff PH. The amphetamine test in patients with borderline disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:809-14.
- Henry C, Mitropoulou V, New AS, Koenigsberg HW, Silverman J, Siever LJ. Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *J Psychiatr Res* 2001;35:307-12.
- Schnell K, Dietrich T, Schnitker R, Daumann J, Herpertz SC. Processing of autobiographical memory retrieval cues in borderline personality disorder (f-MRI study). *J Affect Disord* 2007;97:253-9. Epub 2006, Jul 11.
- Koenigsberg HW, Harvey PD, Mitropoulou V, Schmeidler J, New AS, Goodman M, et al. Characterizing affective instability in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:784-8.
- Levine ES, Litto WJ, Jacobs BL. Activity of cat locus ceruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. *Brain Res* 1990;531:189-95.
- Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:27-40.
- Silva H, Iturra P, Solari A, Villarreal J, Jérez S, Vielma W, et al. Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2007.
- Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:621-4.
- Sheard MH, Marini JL, Bridges CL, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976;133:1409-13.
- Goldber SC. Lithium in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:550-5.
- Links PS, Steiner M, Boiago I, Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Personal Disord* 1990;4:173-81.
- Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:278-83.
- Newton-Howes G, Tyrer P. Pharmacotherapy for personality disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1643-9.

23. Schiff. Lithium in aggressive behavior. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1346-8.
24. Rubio Larrosa V. «Trastornos de la personalidad» en *Salud Mental: enfermería psiquiátrica*. En: Bobes J, editor. Madrid: Síntesis, 1994.
25. Nemeroff C, Schatzberg A. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson, 2006.
26. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlycypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:111-9.
27. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:519-22.
28. De la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:479-86.
29. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1111-5.
30. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:575-9.
31. Davids E, Kis B, Specka M, Gastpar M. A pilot clinical trial of oxcarbazepine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30: 1033-8.
32. Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, Islam MN, Hollander E. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:506-10.
33. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:621-4.
34. Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:467-73.
35. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarccone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:682-92.
36. Takahashi M, Akagi M. Case report of sodium valproate treatment of aggression associated with Alzheimer's disease. *No To Shinkei* 1996;48:757-60.
37. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:123-8.
38. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998;51:333-43.
39. Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2005;19:287-91.
40. Biancosino B, Facchi A, Marmai L, Grassi L. Gabapentin treatment of impulsive-aggressive behaviour. *Can J Psychiatry* 2002; 47:483-4.
41. Gupta S, Frank BL, Masand PS. Gabapentin in the treatment of aggression associated with conduct disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2:60-1.
42. Cassano P, Lattanzi L, Pini S, Dell'Osso L, Battistini G, Cassano GB. Topiramate for self-mutilation in a patient with borderline personality disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:161.
43. Nickel M. Topiramate treatment of aggression in male borderline patients. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41:461-2.
44. Nickel M. Topiramate reduced aggression in female patients with borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007.
45. Stanford MS, Houston RJ, Mathias CW, Greve KW, Villemarette-Pittman NR, Adams D. A double-blind placebo-controlled crossover study of phenytoin in individuals with impulsive aggression. *Psychiatry Res* 2001;103:193-203.