M. Díaz-Marsá[1]
S. González Bardanca[2]
K. Tajima[1]
J. García-Albea[1]
M. Navas[1]
J. L. Carrasco[1]

Tratamiento biológico del trastorno límite de la personalidad

[1] Hospital Clínico San Carlos
Madrid
[2] Servicio de Psiquiatría
Complejo Universitario Hospitalario Juan Canalejo Marítimo de Oza
La Coruña

El trastorno límite de la personalidad es un trastorno con importantes repercusiones clínicas y sociales y del que hasta el momento se ha realizado un abordaje principalmente psicoterapéutico. En los últimos años el análisis sindrómico del trastorno ha posibilitado identificar diferentes síntomas susceptibles de ser tratados psicofarmacológicamente. Así, la compleja clínica del trastorno límite de la personalidad se podría englobar en cuatro dimensiones básicas: impulsivo-agresiva, inestabilidad afectiva, cognitiva-perceptiva y ansiedad-inhibición. Tanto los antidepresivos como los eutimizantes, los antipsicóticos, los ansiolíticos o, más recientemente, los ácidos grasos omega 3 han demostrado eficacia en el tratamiento de las dimensiones sintomáticas de este cuadro.

Se plantea realizar una revisión bibliográfica sobre los artículos científicos (revisiones, ensayos clínicos o guías clínicas, etc.) publicados en los últimos 10 años y proponer algoritmos terapéuticos de actuación en el manejo psicofarmacológico de estos pacientes.

Palabras clave:
Trastorno límite de la personalidad. Tratamiento. Inestabilidad afectiva. Impulsividad. Agresividad. Ansiedad. Distorsión cognitivo-perceptiva.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(1):39-49

Psychopharmacological treatment in borderline personality disorder

Borderline personality disorder is a disorder with important social and clinical repercussions, which has been treated mainly by psychotherapy. In recent years, the syndromic analysis of this disorder has allowed us to identify different symptoms capable of being improved with psychopharmacology treatment. Thus, its complex symptomatology could be included in four clinical dimensions: impulsive-aggressive, affective instability, cognitive-perceptive and anxiety-inhibition. Antidepressants, mood stabilizers, antipsychotics, anxiolytics, or more recently omega-3 fatty acids have shown efficacy in the treatment of symptomatic dimensions of this disease.

We have reviewed scientific articles (reviews, clinical trials or clinical guidelines) published over the last ten years and have proposed therapeutic algorithms for psychopharmacology management in these patients.

Key words:
Borderline personality disorder. Treatment. Affective instability. Impulsivity. Aggressivity. Anxiety. Cognitive-perceptive disfunction.

INTRODUCCIÓN Y ASUNCIONES BÁSICAS DEL TRATAMIENTO

Se sabe que entre el 10 y el 15 % de la población presenta un trastorno de la personalidad, porcentaje que se incrementa hasta el 50-60 % cuando hablamos de poblaciones psiquiátricas ambulatorias. Además, el 15 % de los ingresos hospitalarios están causados por problemas secundarios a este diagnóstico[1]. En concreto, el trastorno límite de la personalidad (TLP) tiene una prevalencia del 2 % en la población general y hasta el 20 % entre la población psiquiátrica y supone una importante carga a nivel sanitario, social y familiar[2]. Hasta hace unos años el abordaje de este trastorno era fundamentalmente psicoterapéutico, pero actualmente la utilización de psicofármacos para tratar las dimensiones nucleares es una práctica habitual.

No obstante, en el TLP no existe un síntoma fundamental a tratar, sino que hay múltiples combinaciones sindrómicas posibles, entre las que destacan alteraciones en la esfera impulsiva, afectiva, cognitiva, en los sistemas de apego, sentimientos de vacío y trastornos de identidad. Cada uno de ellos parece depender de diferentes disfunciones biológicas, tales como alteraciones límbicas y frontales y alteraciones en la transmisión serotoninérgica asociadas al descontrol impulsivo, disregulación del estado de ánimo asociada a la inestabilidad afectiva; alteraciones prefrontales asociadas a las distorsiones cognitivas-paranoides; alteraciones de los sistemas de *arousal* y motivacionales asociadas a los síntomas de identidad; disregulación de los sistemas de apego implicadas en los rasgos

Correspondencia:
Marina Díaz-Marsá
Departamento de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Av. Martín Lago, s/n
28034 Madrid
Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.org

dependientes y, por último, alteraciones de los sistemas ligados a la extroversión y la búsqueda de las emociones. Es, por tanto, un cuadro complejo que presenta gran variedad de síntomas que clínicamente se traducen en intentos autolíticos repetidos, autoagresiones, inestabilidad en las relaciones interpersonales, oscilaciones recurrentes del estado de ánimo, ira intensa, abuso de tóxicos, inestabilidad emocional, alteraciones de la identidad, sentimientos de vacío, pánico al abandono, cuadros disociativos y/o ideación paranoide[2,3].

La utilización de psicofármacos en el TLP (hasta un 40 % de los pacientes toman en la actualidad una media de tres fármacos o más asociados) se basa en el beneficio específico de los fármacos sobre la remisión de los síntomas nucleares: la impulsividad, la agresividad, las distorsiones cognitivas, la ansiedad y/o la inestabilidad emocional. Neurofisiológicamente se pretende actuar sobre la disfunción de aquellos neurotransmisores que median en las respuestas conductuales y en los rasgos temperamentales de vulnerabilidad, en los síntomas agudos de descompensación y en la patología comórbida[4]. Se requiere un tratamiento a largo plazo y, aunque ningún fármaco tiene la indicación aprobada para el TLP, muchos resultan útiles y permiten realizar un trabajo psicoterapéutico con resultados más ventajosos. No obstante, es preciso puntualizar que existe una elevada variabilidad en la respuesta terapéutica de estos pacientes y que el potencial de colaboración varía de unos pacientes a otros[4-6].

En el año 2001 la American Psychiatric Association (APA) presentó una guía clínica práctica para el abordaje del TLP, y entre las pautas que se propusieron destacan[7]:

- En el manejo de los síntomas de disregulación afectiva (labilidad emocional, ira inapropiada, estallidos de temperamento, crisis depresivas) la APA propone como primera línea terapéutica un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Si éste no es eficaz se recomienda cambiar a un segundo ISRS. Si se ha conseguido una eficacia parcial se recomendaría añadir bajas dosis de antipsicóticos para la ira o clonazepam para la ansiedad y/o cambiar por un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO). Como última opción se plantea el uso de los eutimizantes (litio, carbamazepina o valproato).
- En el control de síntomas impulsivos (agresividad impulsiva, automutilación, conducta autodestructiva) la APA mantiene los ISRS como primera opción terapéutica, dejando como segunda línea la utilización de dosis bajas de antipsicóticos. Si ambas estrategias fracasan se propone añadir eutimizantes o IMAO. Si después de seguir estas pautas no se ha conseguido eficacia se recomienda el tratamiento con antipsicóticos atípicos.
- Para el abordaje de las distorsiones cognitivas (referencialidad, suspicacia, ideación paranoide, desrealización, alucinaciones, etc.) se sugiere iniciar un tratamiento con dosis bajas de antipsicóticos. Si la eficacia es parcial, la APA recomienda incrementar la dosis, y si, aun así, hay una eficacia parcial y están presentes síntomas afectivos la guía aconseja asociar ISRS o IMAO. En caso de eficacia parcial sin síntomas afectivos, se sugiere asociar neurolépticos atípicos o clozapina a dosis mayores.

Las recomendaciones de la guía de la APA han sido controvertidas, ya que carecen de suficiente evidencia científica respecto a otras guías disponibles y se requerirían estudios de investigación que las respalden[8-10].

En el año 1991 Siever y Davis[11] proponen cuatro dimensiones temperamentales basadas en estructuras patológicas y en las que se centra principalmente el tratamiento biológico del TLP:

- Dimensión impulsividad-agresividad.
- Dimensión inestabilidad emocional.
- Dimensión cognitivo–perceptiva.
- Dimensión ansiedad-inhibición.

De estas dimensiones tanto la disregulación afectiva como la elevada impulsividad se consideran dimensiones nucleares de la psicopatología subyacente del TLP[22]. El abordaje terapéutico de cada una de ellas se basa en que cada una depende de una disfunción biológica.

La dimensión impulsiva responsable de las conductas autolesivas (intoxicaciones medicamentosas, lesiones físicas, autoagresividad y heteroagresividad) y predisponente de conductas de abuso de tóxicos y de conductas bulímicas, desde un punto de vista neurobiológico dependería fundamentalmente de una disfunción de la neurotransmisión serotoninérgica (bajos niveles de serotonina están asociados a mayor impulsividad). Junto a ello, la hipofunción frontal también parece desempeñar un papel relevante, de modo que las áreas corticales implicadas en el control inhibitorio no realizan su función de forma adecuada[12-14,20]. Recientemente se ha sugerido la implicación de agentes gabaérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos y glutamatérgicos en la modulación de la conducta agresiva[14] (tabla 1).

La dimensión inestabilidad afectiva se caracteriza por la existencia de una labilidad emocional que cursa con oscilaciones anímicas, disforia, incremento de la irritabilidad e ira asociada, y de ella pueden depender también las conductas impulsivas. Esta dimensión se ha relacionado en el TLP con una disfunción del sistema límbico, un exceso de acetilcolina (disforia) y un exceso de noradrenalina que sería responsable de la hiperreactividad emocional (búsqueda de recompensas que se traduce en intolerancia a la frustración y conductas manipulativas) (tabla 2).

De la dimensión cognitivo-perceptiva dependen la suspicacia, las distorsiones interpretativas, la falta de relativización, la existencia de micropsicosis (episodios breves psicóticos) y la ideación paranoide. Esta dimensión está implicada en la regulación de los elementos básicos de la interpreta-

Tabla 1 Bases biológicas y sintomáticas de la dimensión impusivo-agresiva en el trastorno límite de personalidad

Dimensión impulsivo-agresiva
Incapacidad para la reflexión previa al tacto
Dificultad para resistir impulsos
Precipitación en respuesta a estímulos
Respuesta impulsiva destructiva
Manifestaciones sintomáticas
Violencia verbal o física/descontrol
Autolesiones, suicidio
Abuso de sustancias/atracones
Localización (efecto)
Amígdala (ira)
Sustancia reticular ascendente (impulso)
Áreas corticales (control inhibitorio)
Neuroquímica (efecto)
Déficit de serotonina (impulsividad)
Exceso de dopamina (impulsividad)
Déficits frontales (impulsividad)

ción y su disfunción dependería de áreas prefrontales y conexiones corticosubcorticales, así como desde un punto de vista neuroquímico, de la existencia de un déficit dopaminérgico cortical (tabla 3).

Tabla 2 Bases biológicas y sintomáticas de la dimensión inestabilidad afectiva en el trastorno límite de la personalidad

Dimensión inestabilidad afectiva
Regula el ánimo basal
Regula la reactividad del ánimo
Regula las conductas ante la frustración emocional
Manifestaciones sintomáticas
Disforia basal
Distimias reactivas breves
Intolerancia a la frustración/demanda
Localización
Sistema límbico
Rafe medial
Locus coeruleus
Neuroquímica (efecto)
Déficit de serotonina (hipersensibilidad)
Exceso de acetilcolina (hipersensibilidad)
Exceso de noradrenalina (hiperreactividad)

Finalmente, de la dimensión ansiedad-inhibición dependería la regulación de la respuesta ante el peligro y cursaría con ansiedad, temor, inhibición conductual o sentimientos de vacío, entre otros. En su disfunción estarían implicadas estructuras amigdalinas y del septo-hipocampo, hipotetizándose que podría existir una hipersensibilidad serotoninérgica, una hipersecreción de CRH y un déficit gabaérgico a nivel neuroquímico (tabla 4).

TRATAMIENTO BIOLÓGICO DEL TLP

Dimensión impulsividad-agresividad

Hasta ahora muchos fármacos se han utilizado como antiimpulsivos, aunque ninguno tiene esta indicación en su ficha técnica. Entre las diferentes estrategias usadas en esta dimensión se recogerían las siguientes:

- La potenciación serotoninérgica (litio, ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, IMAO).
- El antagonismo noradrenérgico (propranolol, clonidina, desipramina).
- El antagonismo dopaminérgico, principalmente a nivel de receptores D2, D3, D4 (antipsicóticos).
- La potenciación gabaérgica.
- La inhibición glutamatérgica (como es el caso de los anticonvulsivos).
- El antagonismo opioide (naltrexona).
- El antagonismo de la acetilcolina.

Tabla 3 Bases biológicas y sintomáticas de la dimensión cognitivo-perceptiva en el trastorno límite de la personalidad

Dimensión cognitivo-perceptiva
Regula los elementos básicos de la interpretación de los estímulos. Contenido afectivo, proporcionalidad
Manifestaciones sintomáticas
Suspicacia, distorsiones interpretativas
Falta de relativización
Ideación paranoide. Ideas de referencia
Micropsicosis
Localización
Áreas prefrontales
Conexiones corticosubcorticales
Neuroquímica
Déficit de dopamina cortical

Tabla 4 **Bases biológicas y sintomáticas de la dimensión ansiedad-inhibición en el trastorno límite de la personalidad**

Dimensión ansiedad-inhibición
Regula la respuesta ante el peligro
Manifestaciones sintomáticas
Ansiedad, disforia
Temor, inhibición, preocupación
Sentimientos de vacío
Localización
Amígdala
Septo-hipocampo
Neuroquímica (efecto)
Serotonina (hipersensibilidad)
CRH (hipersecreción)
Ácido γ-aminobutírico (déficit)

Antidepresivos

Los ISRS han sido muy estudiados y han demostrado su eficacia en el manejo de la impulsivdad en pacientes con TLP. Estos fármacos presentan escasos efectos secundarios y tienen un perfil muy seguro en caso de sobreingesta, por lo que se consideran uno de los tratamientos de elección para la impulsividad. Su eficacia aparece, en muchos casos, desde la primera semana y es independiente del beneficio terapéutico sobre la depresión. La ineficacia de un ISRS no predice la falta de eficacia de otro ISRS y la duración del tratamiento depende de la comorbilidad, de la exposición a acontecimientos vitales estresantes, del tratamiento de rasgos de vulnerabilidad y de la adquisición de habilidades en psicoterapia. En general todos los ISRS mejoran el control de impulsos, mejoran el procesamiento de la información y reducen la disforia causante, muchas veces, de conductas impulsivas.

La fluoxetina ha demostrado eficacia en el descontrol impulsivo, disminuyendo la impulsividad y las conductas autolesivas, así como la sensación de rechazo[16-18]. Se ha relacionado, además, con una mayor adherencia al tratamiento. Por otro lado se observa una mejoría frente a placebo en la agresión verbal y la agresividad contra objetos[19]. Los hallazgos sugieren una rápida mejoría de la conducta impulsiva desde la primera semana de tratamiento y una disminución de la conducta impulsivo-agresiva, independiente del estado depresivo del paciente con dosis medias de 80 mg/día[20-22].

La sertralina parece disminuir la irritabilidad y la impulsividad en estos pacientes y algunos autores indican una mejoría en la conducta autolesiva tras 1 año de tratamiento[19,23]. Asimismo también consigue una mejoría en la adherencia al tratamiento y una eficacia independiente del estado de ansiedad o depresión a dosis medias > 200 mg/día[24].

Otro de los ISRS, la paroxetina, se ha asociado a una mayor disminución de las automutilaciones, de la ira autodirigida y con dosis medias de 315 mg/día se ha demostrado un descenso significativo de todas las subescalas de SCL-90[19,25].

Otros ISRS también han demostrado su eficacia tanto en estudios doble ciego como en estudios abiertos (fluvoxamina, citalopram).

Sin embargo, los ISRS parecen tener una cierta tolerancia en su eficacia farmacológica, ya que desde un punto de vista clínico se observa que algunos pacientes reinciden al cabo de los meses en sus conductas impulsivas. Teniendo en cuenta este aspecto podrían resultar interesantes los inhibidores duales. En este sentido, la venlafaxina ha demostrado eficacia en el control de conducta impulsiva, bien como intervención inicial o como alternativa si la fluoxetina o la sertralina han fallado previamente[26].

La utilización de antidepresivos tricíclicos (ADT) es controvertida por sus efectos adversos y por el riesgo de letalidad en caso de sobreingesta. Los datos más relevantes del uso de los ADT están relacionados con la amitriptilina, que parece disminuir los síntomas depresivos y la hostilidad indirecta y en consecuencia intervendría en la mejora del autocontrol[27].

Los IMAO[28] actualmente son poco usados, pero hay que recordar su eficacia en síntomas depresivos atípicos, así como en el manejo de la ira, la hostilidad y la impulsividad, demostrando su beneficio en los estudios realizados al respecto. La tranilcipromina a dosis medias de 40 mg/día y la fenelzina logran controlar síntomas de impulsividad y autoagresiones en estudios longitudinales[28-31].

En resumen, de los antidepresivos, los ISRS son de elección en el control de las conductas impulsivas. Su eficacia aparece antes que la mejoría en el cuadro afectivo, observándose ya desde la primera semana y siendo una eficacia independiente del estado depresivo o ansioso concomitante del paciente. La duración depende de la exposición a acontecimientos estresantes vitales, al tratamiento del rasgo y/o la adquisición de habilidades en psicoterapia. Por otro lado hay que recordar que la ineficacia de un ISRS no predice la ineficacia de otro ISRS. Finalmente, los datos disponibles sugieren que los inhibidores duales podrían ser eficaces, mientras que el uso de ADT es cuestionable y los IMAO presentarían mayor utilidad si hay comorbilidad con disforia histeroide o depresión atípica.

Eutimizantes

El litio y los anticomiciales (topiramato, gabapentina, valproato, carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina) han demostrado una mejoría de los síntomas de impulsividad y conductas autodestructivas y son de probada utilidad cuando los rasgos ciclotímicos son marcados. En la literatura existen numerosas referencias sobre el uso de estos fármacos en el TLP.

Distintos autores han sugerido que el litio logra una reducción de los episodios de violencia y una mejoría de la agresividad impulsiva, consiguiendo una conducta más reflexiva[31,32]. No obstante, su perfil farmacológico impide que se considere un fármaco de primera elección dado el riesgo importante en caso de intoxicaciones medicamentosas o autolíticas tan habituales en este tipo de pacientes. Otra limitación es que se han comunicado casos de exacerbación de la agresividad en pacientes que presentaban descontrol conductual asociado a comicialidad[33].

La carbamazepina se ha asociado a un descenso significativo del número de intentos autolíticos y de episodios de descontrol graves, con mejoría de la ansiedad, la ira y la euforia, consiguiendo que los pacientes con TLP tengan un decremento significativo de la impulsividad y un comportamiento más reflexivo[29]. Al igual que en el caso del litio, es un fármaco considerado de riesgo en caso de intoxicaciones por su perfil de efectos secundarios. Las dosis medias indicadas en los estudios revisados son de 600-1.200 mg/día[29].

Otro de los anticomiciales más estudiado es el ácido valproico, que también ha demostrado ser útil en este grupo de pacientes y se asocia a mejoría de cuadros de agitación y agresión, así como a una mejoría en la irritabilidad, la ansiedad, la ira, la impulsividad y en la hipersensibilidad al rechazo, consiguiendo una mejoría global[22,34,35]. En otro estudio, la utilización de ácido valproico se asocia con mejoría de la agresividad impulsiva y de la irritabilidad en pacientes que no habían respondido previamente a la fluoxetina[36]. Sin embargo, no se determinaron mejorías estadísticamente significativas en el componente depresivo[37]. En general se podría decir que el ácido valproico es un fármaco bien tolerado y efectivo en el tratamiento de la gravedad global y en los síntomas nucleares del TLP. Las dosis medias usadas son 1.500 mg/día[38].

A su vez la lamotrigina ha demostrado ser eficaz en el descenso de conductas impulsivas, agresivas y en el manejo de la ira[39-41]. Se sugiere que su mecanismo de acción dependería de sus efectos antiglutamatérgicos y neuroprotectores[42]. Las dosis utilizadas se acercan a los 100-200 mg/día.

La gabapentina ha sido menos estudiada, aunque parece mejorar la irritabilidad y propicia una mejoría del comportamiento reflexivo.

Teniendo en cuenta la eficacia de la carbamazepina, la oxcarbazepina puede ser un fármaco prometedor con las ventajas de su beneficioso perfil de efectos secundarios respecto al primero. De hecho, en un estudio recientemente realizado ha demostrado mejorar la conducta impulsiva y la inestabilidad afectiva de la patología límite[43]. Las dosis medias recomendadas serían de entre 900-2.400 mg/día.

Por último, un anticomicial muy estudiado últimamente es el topiramato, que ha demostrado eficacia en todo el espectro de conductas impulsivas con una excelente tolerancia. En el TLP 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 mg/día[44,45]. En otro estudio doble ciego controlado con placebo el tratamiento con topiramato permite una disminución significativa de la agresividad (hostilidad-estado frente a rasgo)[46,47].

En conclusión, los anticomiciales han demostrado una clara mejoría de los síntomas de impulsividad, de las conductas autodestructivas y de la capacidad reflexiva en estos pacientes. En general todos los estabilizadores del estado de ánimo han resultado eficaces, si bien algunos como el topiramato o la oxcarbazepina, por su adecuado perfil de tolerancia y acción de amplio espectro impulsivo, parece ser de los más prometedores. Convendría recalcar que la ineficacia con un estabilizador del estado de ánimo no predice la falta de eficacia con otro. Finalmente, el litio sería considerado un fármaco de segunda línea debido a su riesgo letal en caso de sobreingesta.

Antipsicóticos

Los antipsicóticos son un grupo de fármacos ampliamente usados en el TLP a pesar de no tener una indicación claramente definida. En general se utilizan dosis menores que las utilizadas para los trastornos psicóticos, ya que se considera que dosis bajas son eficaces y con ello se evitan además efectos secundarios a los que estos pacientes son muy sensibles.

En el TLP el tratamiento con antipsicóticos típicos consigue la reducción de la impulsividad y de las conductas autolesivas, pero comporta una elevada incidencia de efectos adversos[30,31,48-50]. Actualmente su indicación se está limitando al manejo de crisis graves[28].

La introducción de los antipsicóticos atípicos con un mejor perfil de efectos secundarios ha hecho que se prefiera la utilización de estos fármacos frente a los típicos, al igual que los antipsicóticos típicos reducirían conductas autolesivas e impulsivas a dosis menores que las utilizadas en psicosis. Destacan las formas intramusculares para su utilización en urgencias en el tratamiento de crisis y las formas depot que mejoran la adherencia terapéutica y logran una estabilización global.

Estudios con clozapina a dosis medias que oscilan entre 250-450 mg/día indican una mejoría significativa de la agresividad y del funcionamiento psicosocial global[51,52].

La olanzapina ha sido el fármaco más estudiado entre los antipsicóticos atípicos. Se han realizado cinco estudios doble ciego controlados con placebo y diversos estudios abiertos que han demostrado su eficacia en la reducción de las conductas impulsivas, de la agresividad, de las autoagresiones, de la hostilidad y de la hipersensibilidad personal con un buen perfil de tolerancia[21,22,53-55]. En concreto, en uno de los estudios realizados la olanzapina obtiene mejores resultados que la fluoxetina en el control de la impulsividad en el TLP[21]. Las dosis medias utilizadas se encuentran entre 5-10 mg/día[55].

Otro de los antipsicóticos atípicos que han sido eficaces en el control de la impulsividad del TLP es la risperidona. Los datos sugieren que consigue una reducción significativa de la agresividad y las autoagresiones con dosis de 1,3 mg/día[56,57]. En nuestra experiencia es especialmente beneficiosa la forma depot de este antipsicótico, que logra una estabilización global, una mejor adherencia terapéutica y un decremento de las conductas impulsivas.

Finalmente, el grupo de Pérez-Sola comunica resultados positivos de un estudio abierto con ziprasidona de forma intramuscular para el control de la impulsividad aguda en situaciones de urgencia (dosis de 100 mg intramuscular). Junto a ello su excelente tolerancia por vía oral hacen de esta vía de administración una buena opción para el manejo de la impulsividad[58]. Aunque menos estudiados, finalmente la quetiapina y el aripiprazol también han logrado demostrar control de la impulsividad y de las conductas autolesivas en pacientes con TLP (a dosis de 300-700 mg la primera y de 10-15 mg el segundo)[59,60].

Como conclusión se podría decir que los estudios realizados hasta el momento sugieren que los antipsicóticos atípicos son de elección dentro de este grupo, siendo la olanzapina el fármaco más estudiado. Las formas intramusculares son una opción terapéutica especialmente interesantes, principalmente ziprasidona en situaciones de urgencia y la forma depot de risperidona para logar una estabilización y una mayor adherencia.

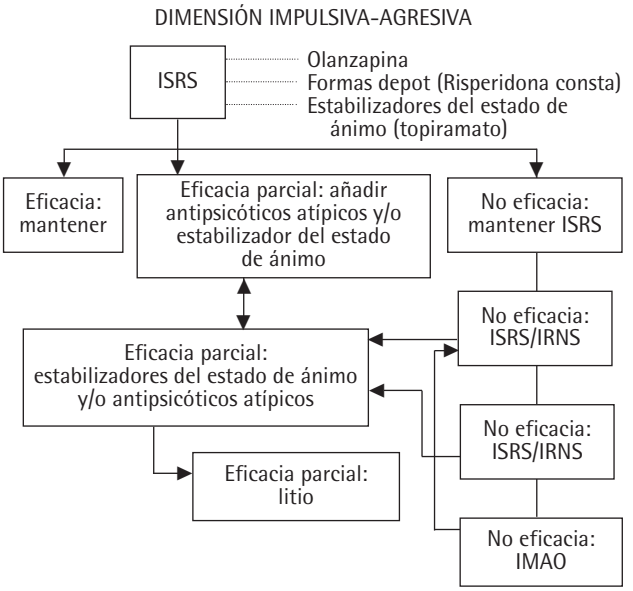

Figura 1 *Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la dimensión impulsiva el trastorno límite de la personalidad. (Tradicionalmente los ISRS se consideraban tratamiento de elección, pero con los datos disponibles los antipsicóticos atípicos o los estabilizadores del estado de ánimo también podrían serlo.) ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; IRNS: inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.*

Ácidos grasos omega 3

El tratamiento con ácidos grasos omega 3 es una terapia novedosa que parece ser beneficiosa en el TLP. Se basa en que la administración de ácido eicosapentaenoico (EPA), componente estructural de las membranas neuronales y de ácido docosahexaenoico (DHA), que interviene en la actividad neuronal, mejorarían el funcionamiento cerebral. De modo que los últimos estudios avalan que 1 g/día de EPA disminuiría la agresividad, así como la gravedad de los síntomas depresivos[61-63]. En muchas unidades especializadas en TLP se administran dietas enriquecidas con ácidos grasos omega 3 con buenos resultados.

En la figura 1 se recoge una propuesta en forma de algoritmo para el tratamiento de la dimensión impulsiva teniendo en cuenta los datos aportados por la literatura. Tradicionalmente los ISRS eran la primera opción para el control de las conductas impulsivas. Sin embargo, los resultados de diferentes estudios cuestionan esto y permiten posicionar los antipsicóticos atípicos y los estabilizadores del estado de ánimo prácticamente en el mismo nivel de elección.

Dimensión inestabilidad afectiva

La labilidad afectiva y la clínica depresiva en estos pacientes es heterogénea y está derivada de la falta de empatía, del aburrimiento y de la inestabilidad anímica secundaria, en ocasiones, a crisis vitales. A veces no tratar de estos síntomas podría cristalizar en un episodio de depresión. Para el tratamiento de esta dimensión se han utilizado antidepresivos, eutimizantes y algunos antipsicóticos. En la figura 2 se hace una propuesta de algoritmo para el abordaje de esta dimensión.

Antidepresivos

Los ISRS han demostrado una mejoría clara en el estado de ánimo, llegando a mejorar la percepción de la autoimagen y el desarrollo de roles interpersonales. La eficacia de los ISRS ha sido estudiada en múltiples y diversos trabajos, presentando resultados positivos que apoyan su indicación en esta dimensión.

En concreto, Norden et al. demostraron que la fluoxetina mejoraba la hipersensibilidad al rechazo, la ira, el humor depresivo, la labilidad emocional, la irritabilidad, los síntomas obsesivo-compulsivos y la ansiedad. Junto a ello, otros autores sugieren que la fluoxetina consigue una significativa disminución en síntomas de depresión, hostilidad, paranoia, somatización y síntomas obsesivo-compulsivos, además de una marcada mejoría del funcionamiento global (a dosis de 20-40 mg/día)[17,64].

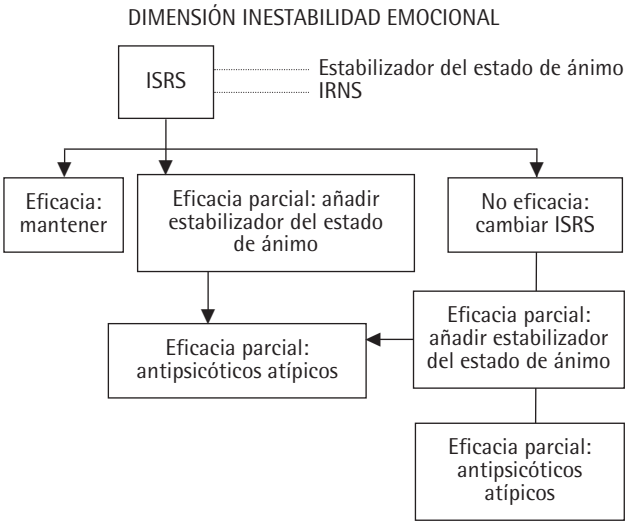

Figura 2 | *Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la dimensión inestabilidad emocional en el trastorno límite de la personalidad. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRNS: inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina.*

A su vez, la sertralina parece disminuir la irritabilidad y los síntomas afectivos en el TLP[19]. Por otra parte, tanto la paroxetina como la fluvoxamina han sido eficaces en pacientes límite con clínica depresiva asociada a estados de ansiedad y con inestabilidad afectiva[65]. Por último, dentro del grupo de los ISRS, el citalopram ha demostrado ser útil en pacientes con cuadros depresivos con síntomas de inhibición[66].

Hasta el momento existen pocos estudios que avalen la eficacia de los antidepresivos duales en el tratamiento de la inestabilidad afectiva en el TLP, pero la regulación noradrenérgica y serotoninérgica que consiguen estos fármacos parece que puede dar excelentes resultados en el manejo de la disforia, de la apatía y de los síntomas depresivos breves típicos de estos pacientes.

Con los ADT se han comunicado respuestas paradójicas y, en algunos casos, empeoramiento afectivo (amitriptilina, imipramina)[27,29]. Esto, unido a su potencial riesgo vital en caso de sobreingesta, hacen que estos fármacos sean considerados de tercera línea en el tratamiento del TLP. En cuanto a los IMAO, su utilización también es limitada a pesar de que obtienen buenos resultados en la estabilización anímica, la mejora de la capacidad hedónica y en la reducción de la ansiedad (fenelzina, tranilcipromina)[29,30]. Entre sus indicaciones estarían la depresión atípica o cronificada, así como la hipersensibilidad al rechazo cuando han fracasado otros antidepresivos[67].

En resumen, los ISRS serían el tratamiento de elección de la inestabilidad afectiva del TLP según la literatura, ya que han demostrado eficacia y bajo riesgo vital en caso de sobredosis. Estos fármacos logran mejorar el estado de ánimo depresivo, la irritabilidad, la percepción de la autoimagen y las relaciones interpersonales. En general las dosis utilizadas son mayores que las usadas en cuadros depresivos. Entre todos los ISRS, la fluoxetina ha sido el más estudiado. Aunque de los antidepresivos duales se dispone de escasos datos, aquellos casos en los que predominase la disforia, la apatía y el aburrimiento vital podrían beneficiarse de estos fármacos por la regulación noradrenérgica y serotoninérgica. Finalmente, los ADT y los IMAO serían de tercera elección tras el fracaso de otros antidepresivos.

Eutimizantes

Al igual que en otras patologías afectivas, los estabilizadores del estado de ánimo se han usado en la disregulación afectiva del TLP.

El litio se ha usado en la disregulación afectiva y la inestabilidad emocional por sus acciones sobre el sistema serotoninérgico, y sobre esta base se propuso su utilización en personalidades inestables a nivel emocional. Pero, como ya se comentó previamente, su perfil de toxicidad en caso de sobredosis no lo hace aconsejable como pauta de primera elección.

Entre los anticomiciales, el ácido valproico ha demostrado mejorar la irritabilidad, la ansiedad, la ira, la hipersensibilidad al rechazo y las puntuaciones de las escalas de psicopatología general en el TLP, consiguiendo la estabilidad global del paciente[22,25]. El fármaco parece ser seguro y eficaz en el tratamiento de mujeres con TLP que presentan comorbilidad diagnóstica con trastorno bipolar II, actuando principalmente en el descenso de la irritabilidad y de la ira, de la agresividad impulsiva y en la mejora de las relaciones tempestuosas sin clara relación con la mejora de los síntomas depresivos[38]. En este sentido, Hollander tampoco encuentra diferencias significativas en la reducción de los síntomas de depresión en un grupo de pacientes con TLP[69]. Por tanto, parece ser un fármaco que actuaría a nivel global estableciendo mejoría sin remitir sintomatología depresiva clara si la hubiese.

El resto de los anticomiciales, topiramato, oxcarbazepina o lamotrigina, han demostrado eficacia en el tratamiento de la inestabilidad afectiva del trastorno límite. En concreto, la lamotrigina mejora la estabilidad emocional, disminuyendo los síntomas depresivos y estabilizando los episodios impulsivos autolesivos[39,40,70]. Por otra parte, la disminución de peso asociada al tratamiento con topiramato puede ser útil en casos de síntomas atípicos, como la hiperfagia, o en aquellos casos de inestabilidad emocional de TLP que presenten comorbilidad con bulimia nerviosa[22,29,35,45,69].

En general, los eutimizantes mejoran las oscilaciones anímicas, la irritabilidad, la ansiedad y la ira y potencian el efecto antidepresivo de los antidepresivos a dosis habituales.

Antipsicóticos

Diferentes antipsicóticos, especialmente los atípicos, pueden ser útiles a dosis bajas en el manejo de los síntomas afectivos en el TLP. Hace años, la trifluoperazina se recomendaba para pacientes con criterios de disforia histeroide, consiguiéndose una mejoría de los síntomas afectivos tales como síntomas de depresión, ansiedad, sensibilidad al rechazo e índice de suicidabilidad[29].

Entre los atípicos, la clozapina ha demostrado mejoría de síntomas depresivos y de labilidad emocional[49]. Al igual que en el control de la impulsividad, la olanzapina ha sido el fármaco más estudiado y los datos sugieren su eficacia en la reducción de la sensibilidad interpersonal, la depresión, la ira, la hostilidad y la ansiedad fóbica[21,22,53-56,60]. Datos preliminares sugieren también la eficacia de la risperidona, la quetiapina y la ziprasidona en la mejora afectiva del TLP[57-59].

Ácidos grasos omega 3

A igual que en la impulsividad, el tratamiento con ácidos grasos omega 3 parece ser también beneficioso. Un gramo al día de EPA ha demostrado que disminuye la gravedad de los síntomas depresivos[61-63].

Dimensión cognitivo-perceptiva

Para la suspicacia, distorsiones interpretativas, ideación paranoide y de referencia y los episodios de psicosis breve es de elección el tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Antipsicóticos

La eficacia de los antipsicóticos en las alteraciones cognitivo-perceptivas en el TLP se basan en la posible disfunción dopaminérgica asociada. De hecho se han descrito episodios psicóticos en estos pacientes empleando agonistas dopaminérgicos[72]. La utilización de antipsicóticos a dosis bajas permite reducir y controlar los episodios micropsicóticos, la ideación paranoide y referencial, las regresiones psicóticas y la desorganización conceptual leve[49].

Se han realizado diversos estudios con antipsicóticos típicos (tioridazina, flupentixol, loxapina, tiotixeno, clorpromazina, haloperidol)[48,49] con resultados beneficiosos. Sin embargo, la mejor tolerancia y la mejor adherencia terapéutica que se consigue con los atípicos indican su empleo como el tratamiento más indicado.

En esta línea, diferentes investigaciones avalan la utilización de antipsicóticos atípicos en las distorsiones cognitivas de los pacientes con TLP. Con la clozapina se consigue una mejora de los síntomas de la esfera cognitivo-perceptiva en este tipo de pacientes, si bien el riesgo de agranulocitosis y otros

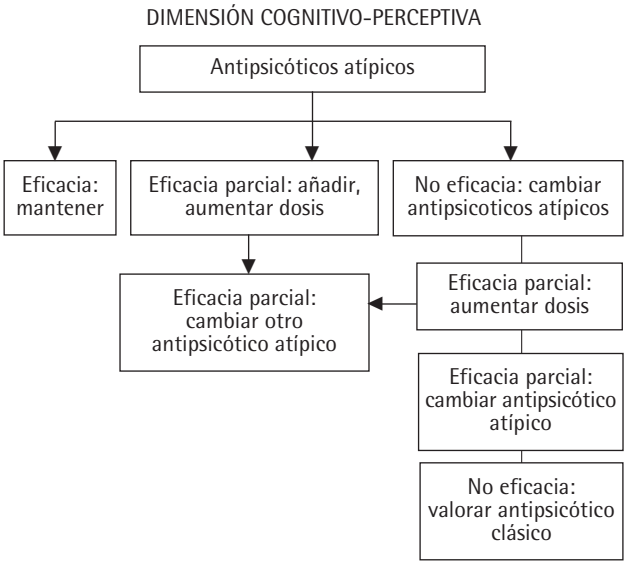

Figura 3 | *Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la dimensión cognitivo-perceptiva en el trastorno límite de la personalidad.*

efectos secundarios hace que este fármaco se reserve como una segundo opción[50]. Tanto la risperidona (2-4 mg/día) como la olanzapina (5-10 mg/día), la ziprasidona (80-100 mg/día) o la quetiapina (600-800 mg/día) han demostrado eficacia en el tratamiento de las distorsiones cognitivo-perceptivas en la patología límite con reducido riesgo de efectos extrapiramidales[21,54,56,58,59]. Todos ellos mejoran la ideación paranoide, la desorganización conceptual, la hostilidad, la ira y las regresiones psicóticas. Las dosis medias necesarias para esta estabilización clínica no son muy elevadas y la eficacia aparece en el transcurso de días o semanas. Finalmente es recomendable una duración superior a 3 meses para lograr el efecto terapéutico deseado. En caso de comorbilidad con el eje I o síntomas psicóticos francos se haría necesario incrementar la dosis[21,50,54,59,60,72,73].

Dimensión inhibición-ansiedad

Los síntomas derivados de la dimensión de inhibición-ansiedad quizá se plantean como los menos preocupantes para los clínicos, aunque tienen especial relevancia en el funcionamiento global del paciente. En los diferentes estudios no se hace mención especial de ella, entre otros motivos porque pueden resultar útiles los fármacos indicados previamente para otras dimensiones. El tratamiento con antidepresivos, eutimizantes o benzodiazepinas logra una reducción significativa de los niveles de ansiedad.

Antidepresivos

En cuanto a los ISRS, mediante la regulación de 5-hidroxitriptamina, mejoran el estado de ansiedad, agitación y dis-

foria, así como la inhibición, los temores y las preocupaciones[7,22,64,68]. En función de la clínica se elegiría un perfil más sedativo o activador. Las dosis utilizadas para el tratamiento de la ansiedad en el TLP serían las habituales en el tratamiento de otros cuadros ansiosodepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, al igual que en el resto de las dimensiones, han sido poco estudiados, si bien la venlafaxina ha demostrado su eficacia en la reducción de la ansiedad en algún estudio[26].

Antipsicóticos

Simplemente cabe apuntar que los antipsicóticos atípicos se podrían usar por su efecto «tranquilizador» no específico y a dosis bajas.

Eutimizantes

Los estabilizadores del estado de ánimo, como ya es conocido, intervienen en la regulación gabaérgica; por tanto, podrían mejorar esta dimensión cuando se pauta con la intención de manejar síntomas de alguna de las dimensiones donde se plantea su uso como eficaz.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas que actúan reduciendo la ansiedad y la disforia serían útiles en situación de crisis y en casos de ansiedad elevada, por lo que se recomienda usar benzodiazepinas de vida media larga como el clonazepam a dosis habituales[74,75]. No obstante, hay que recordar que los pacientes con TLP tienen mayor riesgo de abuso y, en algunos casos, su utilización se ha asociado a un efecto paradójico de desinhibición conductual (sobre todo con el alprazolam)[75].

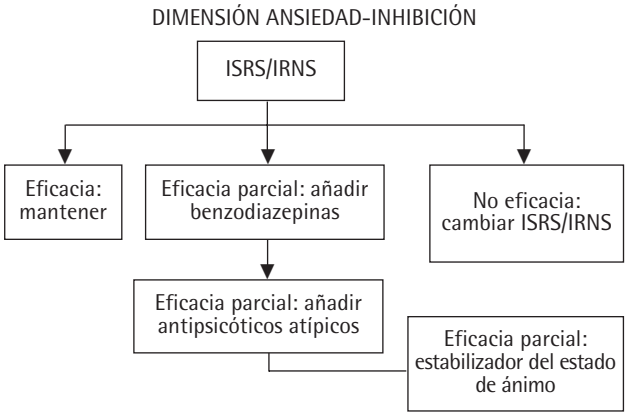

Figura 4 *Propuesta de algoritmo para el tratamiento de la dimensión ansiedad en el trastorno límite de la personalidad. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRNS: inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina.*

En la figura 4 se recoge la propuesta de tratamiento de esta dimensión.

BILIOGRAFÍA

1. Pérez Urdaniz A, Rubio Larrosa V. Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de la personalidad. En: Trastornos de la personalidad. Masson, 2005; p. 345-58.
2. Binks C, Fenton M, McCarthy L. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. Cochrane Database Syst Rev 2006;25:CD005653.
3. Stone M. The course of BPD. En: Tasman A, et al., editores. American Psychiatric Press Review of Psychiatry, vol 8. Washington: American Psychiatric Press, 1989; p. 103-22.
3. Paris J. Chronic suicidality among patients with BPD. Psychiatr Serv 2002;53:738-42.
3. Akiskal HS, Akiskal K. Cylothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. En: Tasman A, Riba MB, editores. Rev Psychiatry 1992; p. 43-62.
4. Bernardo Arroyo M, Roca Bennasar, Benabarre Hernández. Tratamientos biológicos. Masson, 8; p. 153-70.
5. Coccaro EF, Siever LJ. The neuropharmacology of personality disorders. En: Bloom FE, Kupfer DJ, editores. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995; p. 1567-79.
6. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic, and bipolar II disorders in the «borderline» realm. Psychiatr Clin North Am 1981;4:25-46.
7. APA Guidelines for treatment BPD. Am J Psychiatry 2001; (Suppl.):158.
8. McGlashan TH. The borderline personality disorder practice guidelines: the good, the bad and the realistic. J Pers Disord 2002; 16:119-21.
9. Sanderson C, Swenson CH, Bohus M. A critique of the APA guideline for the treatment of patients with BPD. J Pers Disord 2002; 16:122-9.
10. Tyrer P. Practice guideline for the treatment of BPD: a bridge too far. J Pers Disord 2002;16:113-8.
11. Siever LJ, Davis KL. A psychobiological perspective on the personality disorders. Am J Psychiatry 1991;148:1647-58.
12. Stein DJ. Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. J Neuropsychiatry 1997;58:522-7.
13. Hollander E, de Caria C, Stein D. Behavioral response to m-CPP. Biol Psychiatry 1994;35:426-7.
14. Hollander E, Stein D, de Caria C. Serotoninergic sensitivity in BPD: preliminary findings. Am J Psychiatry 1994;151:277-80.
15. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. Anger, aggression, and violence. Psychiatr Clin N Am, vol 20, 1997.
16. Salzman C, Wolfons AN, Schatzberg A. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with BPD. J Clin Psychopharmacol 1995;15:23-9.
17. Norden MJ. Fluoxetine in BPD. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr 1989;13:885-93.

18. Coccaro EF, Harvey PH. Development of neuropharmacologically based assessments of impulsive aggressive behavior. J Neuropsychiatry 1991;3(Suppl.):44-51.
19. Markowitz P. Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorders. En: Hollander E, Stein D, editores. Impulsivity and aggression. West Susses: John Wiley and Sons, 1995; p. 263-87.
20. Silva H, Jerez S, Paredes A. Fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 25:391-5.
21. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine and the olanzapine-fluoxetine combination in women with BPD. J Clin Psychiatry 2004;65:903-7.
22. Zanarini MC. Update on pharmacotherapy of BPD. Curr Psychiatry Rep 2004;6:66-70.
23. Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disorder patients with impulsive aggression. J Clin Psychiatry 1994; 55:137-41.
24. Bagby RM, Levitan RD, Kennedy SH. Selective alteration of personality in response to noradrenergic and serotonergic antidepressant medication in depressed sample: evidence of non-specificity. Psychiatry Res 1999;86:211-6.
25. Verkes RJ, van der Mast RC. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. Am J Psychiatry 1998;155:543-7.
26. Markovitz PJ, Wagner SC. Venlafaxine in the treatment of BPD. Psychopharmacol Bull 1995;31:773-7.
27. Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. J Clin Psychopharmacol 1989;9:238-46.
28. Parsons, B, Quitkin FM. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. Psychopharmacol Bull 1989;25:524-34.
29. Cowdry R, Gardner D. Pharmacotherapy of BPD: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcypromine. Arch Gen Psychiatry 1988;45:111-9.
30. Soloff PH, Cornelius JR, George A. Efficacy of phenelzine and haloperidol in BPD. Arch Gen Psych 1993;50:377-85.
31. Newton-Howes G, Tyrer P. Pharmacotherapy for personality disorders. Expert Opin Pharmacother 2003;4:1643-9.
32. Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. Br J Clin Pharmacol 1999;48:278-83.
33. Schiff. Lithium in aggressive behavior. Am J Psychiatry 1982; 139:1346-8.
34. Wilcox JA. Divalproex sodium as a treatment for BPD. Ann Clin Psychiatry 1995;7:33-7.
35. Stein DJ, Simeon D, Frenkel M. An open trial of valproate in BPD. J Clin Psychiatry 1995;56:506-10.
36. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behaviour in patients with personality disorder. J Clin Psychiatry 1998:59:676-80.
37. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in BPD. Am J Psychiatry 2005;162:621-4.
38. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with BPD and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 2002;63:442-6.
39. 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.
40. Daly KA, Fatemi SH. Lamotrigine and impulse behaviour. Canad J Psychiatry 1999;44:395-6.
41. Tritt K, Nickel C, Lahmann C. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Psychopharmacol 2005; 19:287-91.
42. Ketter T, Manji H. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of BP. J Clin Psychopharmacol 2003;23: 484-5.
43. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of BPD: a pilot study. J Clin Psychiatry 2005;66:1111-5.
44. Cassano P, Lattanzi L, Pini S. Topiramate for self-mutilation in a patient with borderline personality disorder. Bipolar Disord 2001;3:161.
45. Nickel M. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients. A double-blind, placebo-controlled study. Biolog Psychiatry 2005;57:495-9.
46. Nickel M, Nickel C. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2004;65:1515-9.
47. Loew T, Nickel M. Topiramate treatment for women with BPD: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2006;26:61-6.
48. Teicher M, Glod C, Aaronson S. Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull 1989;25:535-49.
49. Kutcher S, Papatheodorou G, Reiter S, Gardner D. The successful pharmacological treatment of adolescents and young adults with borderline personality disorder: a preliminary open trial of flupenthixol. J Psychiatry Neurosci 1995;20:113-8.
50. Benedetti F, Sforzini L, Colombo C. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 1998;59:103-7.
51. Frankenburg FR, Zanarini MC. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. Compr Psychiatry 1993; 34:402-05.
52. Chengappa KNR, Ebeling T, Kang JS. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with BPD. J Clin Psychiatry 1999;60:477-84.
53. Bogenschutz MP, Nurnberg GH. Olanzapine versus placebo in the treatment of BPD. J Clin Psychiatry 2004;65:104-9.
54. Soler J, Pascual JC, Campins J. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Dialectical Behavior Therapy plus Olanzapine for BPD. Am J Psychiatry 2005;162:1221-4.
55. Hallmayer JF. Olanzapine and women with borderline personality disorder. Curr Psychiatry Rep 2003;5:175.
56. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E. Treatment of BPD with risperidone. J Clin Psychiatry 2002;63:241-4.
57. Khouzam HR, Donnelly NJ. Remission of self-mutilation in a patient with borderline personality during risperidone therapy. J Nerv Ment Dis 1997;185:348-9.
58. Pascual JC, Madre M, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Álvarez E. Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. Pharmacopsychiatry 2006;39:117-8.
59. Hilger E, Barnas C, Kasper S. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. World J Biol Psychiatry 2003;4:42-4.

60. Nickel MK, Loew TH, Gil FP. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. Psychopharmacology (Berl) 2007;191:1023-6.
61. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. Drugs 2005;65:1051-9.
62. Zanarini M, Frankenburg F. Omega 3 fatty acid treatment of women with BPD: a double-blind placebo-controlled pilot study. Am J Psychiaatry 2003;160:167-9.
63. Hamazaki T, Sawazaki S, Itomura M. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults: a placebo-controlled double-blind study. J Clin Invest 1996;97:1129-33.
64. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull 1990;26: 151-4.
65. Rinne T, de Kloet ER. Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. Neuropsychopharmacology 2003;28: 126-32.
66. Ekselius L, Von Knorring L. Personality disorder comorbidity with major depression and response to treatment with sertraline or citalopram. Int Clin Psychopharmacol 1998;13:205-11.
67. Liebowitz MR, Hollander E. Reversible and irreversible monoamine oxidase inhibitors in other psychiatric disorders. Acta Psychiatr Scand 1990;360(Suppl.):29-34.
68. Rinne T, van den Brink W. SSRI treatment of BPD: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with BPD. Am J Psychiatry 2002;159:2048-54.
69. Hollander E, Allen A, López RP. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in BPD. J Clin Psychiatry 2001;62:199-203.
70. Weinstein W, Jamison KL. Retrospective case review of lamotrigine use in affective instability of borderline personality disorder. Poster presented at the APA. 158th Annual Meeting. Atlanta, 2005.
71. Friedel RO. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. Neuropsychopharmacology 2004;29: 1029-39.
72. Zullino DF, Haefliger QP, Stigler M. Olanzapine improves social dysfunction in cluster B personality disorder. Hum Psychopharmacol 2002;17:247-51.
73. Villenueve E, Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target. J Clin Psychiatry 2005;66:1298-303.
74. Faltus FJ. The positive effect of alprazolam in the treatment of three patients with borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1984;141:802-3.
75. Freinhar JP, Álvarez WA. Clonazepam: a novel therapeutic adjunct. Int J Psychiatry Med 1985;15:321-8.