

M. Díaz-Marsá  
M. Galian  
A. Montes  
R. Fernández  
R. Arza  
J. J. López-Ibor  
J. L. Carrasco

# Risperidona intramuscular de acción prolongada en el trastorno límite de la personalidad resistente al tratamiento. Un estudio piloto

Servicio de Psiquiatría  
Hospital Clínico San Carlos  
Madrid

**Introducción.** El uso de fármacos antipsicóticos de segunda generación en combinación con fármacos anticomplementales en el trastorno límite de la personalidad (TLP) es común, pero muchos pacientes obtienen con ellos una mejoría muy limitada. Uno de los inconvenientes principales del tratamiento es el deficiente cumplimiento debido a la propia psicopatología impulsiva de los pacientes con TLP.

**Métodos.** Doce pacientes con TLP grave y refractarios a tratamientos de combinación previos durante 3 meses fueron tratados con risperidona intramuscular de acción prolongada por un período de 6 meses. Se evaluaron los cambios clínicos mediante la Impresión Clínica Global (CGI), la *Brief Psychiatric Rating Scale*, las escalas de ansiedad y de depresión de Hamilton y la escalas de agresión. Se evaluó la mejoría funcional mediante la evolución de la Escala de Funcionamiento Global (GAF) del DSM-IV.

**Resultados.** El tratamiento durante 6 meses se asoció a una mejoría significativa reflejada en la CGI (t: 5,7; gl: 10;  $p < 0,01$ ) y en la GAF (t: -4,5; gl: 10;  $p < 0,01$ ) que comenzó a consolidarse a partir del primer mes de tratamiento. No se registraron efectos extrapiramidales relevantes, con excepción de un moderado entecimiento psicomotor que requirió ajustes de dosis en cuatro pacientes.

**Conclusiones.** El uso de risperidona intramuscular de larga duración durante 6 meses se asoció a una significativa mejoría clínica y funcional y a una excelente tolerancia en un grupo de pacientes con TLP resistentes a tratamientos previos, lo que sugiere la conveniencia de investigar este efecto en ensayos clínicos controlados.

**Palabras clave:**  
Risperidona. Trastorno límite de la personalidad.

*Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(2):70-74

Correspondencia:  
Marina Díaz-Marsá  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Clínico San Carlos  
Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.org

## Long-acting injectable risperidone in treatment resistant borderline personality disorder. A small series report

**Introduction.** Borderline personality disorder (BPD) is usually treated with a combination of antipsychotic and anticonvulsant drugs although only limited efficacy is obtained in many patients. A major problem in the treatment of BPD is the lack of compliance derived from the pathological impulsivity of BPD patients.

**Methods.** Twelve severe BPD patients refractory to previous treatment with drug combinations for three months were treated with intramuscular long-acting risperidone for a six-month period. Clinical changes were rated with the Clinical Global Impression (CGI), the Brief Psychiatric Rating Scale, anxiety and aggression scales. Functional improvement was evaluated with the Global Assessment of Functioning (GAF).

**Results.** Six-month treatment with IM risperidone was associated with significant improvement of CGI (t: 5.7; gl: 10;  $p < 0.01$ ) and of GAF (t: -4.5; gl: 10;  $p < 0.01$ ). Clinical improvement was robust after the first month of treatment. No relevant extrapyramidal side effects were reported with the exception of mild psychomotor slowing which requires dose adjustments in four patients.

**Conclusions.** Treatment with i.m. long acting risperidone during six months was associated with significant clinical and functional improvement and excellent tolerability in a group of BPD patients refractory to previous treatment. The results indicate that the effect of IM risperidone in BPD should be further investigated in large placebo-controlled trials.

**Key words:**  
Risperidone. Borderline personality disorders.

## INTRODUCCIÓN

Bajo el epígrafe de trastorno límite de la personalidad (TLP) se incluyen pacientes con inestabilidad emocional intensa y con conductas impulsivas que producen un grave deterioro funcional. No obstante, los pacientes pueden ser

muy distintos entre ellos, tanto en las características clínicas que presentan como en la gravedad del trastorno. En los últimos años se han publicado ensayos clínicos, algunos de ellos controlados, con fármacos antipsicóticos como la olanzapina<sup>1-3</sup>, la risperidona<sup>4</sup> o la ziprasidona<sup>5</sup>, y con fármacos antimicóticos como el valproato<sup>6</sup>, el topiramato<sup>7</sup>, la oxcarbazepina<sup>8</sup> o la lamotrigina<sup>9</sup>. No obstante, el tratamiento de los pacientes con TLP se sigue haciendo en la actualidad sobre bases empíricas fundamentadas principalmente en la experiencia clínica compartida, y no existe aún ningún fármaco con la indicación específica para el trastorno.

En general los ensayos clínicos publicados son de corta duración y la información que ofrecen es difícilmente extrapolable a la experiencia clínica a largo plazo con los pacientes que padecen TLP. Junto a ello es un hecho que los pacientes con TLP grave no pueden ser incluidos en los ensayos clínicos controlados, por lo que se puede producir un sesgo hacia los pacientes menos graves en la selección de las muestras de estudio.

Uno de los problemas principales en el tratamiento de los pacientes con TLP es el cumplimiento de las pautas terapéuticas. Si bien esto es aplicable a todos los pacientes con trastornos mentales, en el caso de los TLP la propia inestabilidad emocional y la impulsividad conductual les hace especialmente proclives a la inconstancia en el tratamiento, lo que lleva con frecuencia a un uso esporádico y abusivo de la medicación<sup>10</sup>. En este sentido, el uso de medicamentos inyectables y de liberación prolongada puede constituir un método para mejorar el cumplimiento terapéutico. Por este motivo se diseñó este estudio preliminar con risperidona inyectable de liberación prolongada en pacientes con TLP de especial gravedad y refractarios a otros tratamientos.

## MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 12 pacientes ambulatorios de la unidad de trastornos de la personalidad con diagnóstico de TLP y refractarios al tratamiento previo. El diagnóstico fue realizado en todos los casos por un psiquiatra experto en estos cuadros y aplicando la entrevista estructurada SCID-II para trastornos de la personalidad<sup>11</sup>.

Los criterios de inclusión eran los siguientes: *a)* presentar una marcada gravedad definida por una puntuación en la Escala de Zanarini para el TLP<sup>12</sup> mayor de 16 puntos y una puntuación en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) mayor o igual a 5 (enfermedad marcadamente grave). En la práctica estas puntuaciones se traducen en cuadros de intensa excitación emocional, con agitación psicomotora y conductas descontroladas, y *b)* no haber mejorado sustancialmente tras un tratamiento previo protocolizado de al menos 3 meses. No se aplicaron criterios de edad ni de sexo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: *a)* historia de trastorno esquizofrénico o esquizofreniforme o de

trastorno bipolar; *b)* psicosis debida a consumo de tóxicos actual; *c)* trastorno depresivo mayor grave actual; *d)* complicaciones médicas graves o embarazo, y *e)* intolerancia conocida a la risperidona o a las inyecciones intramusculares.

Los pacientes se fueron seleccionando consecutivamente conforme iban encontrándose en esta situación clínica (tabla 1) y dieron su consentimiento por escrito para el estudio. El período de inclusión fue de 1 año.

El tratamiento previo estaba protocolizado y consistía en una combinación de fármacos que se iban añadiendo progresivamente ante la falta de respuesta. Dicha combinación comenzaba con un fármaco antidepresivo (venlafaxina o duloxetina), más un fármaco antipsicótico (olanzapina, ziprasidona o quetiapina) y un fármaco antimicótico (oxcarbazepina o topiramato), todos ellos aplicados en dosis progresivas hasta alcanzar las dosis máximas permitidas o tolerables por los pacientes. En todos los pacientes incluidos en el estudio, puesto que eran especialmente graves y refractarios al tratamiento, se estaban usando benzodiazepinas en dosis equivalentes a 60 mg de diazepam diarios.

Además de la entrevista estructurada se aplicaron las escalas de Hamilton de ansiedad<sup>13</sup> y de depresión<sup>14</sup>, la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)<sup>15</sup> y la *Overt Aggression Scale* (OAS)<sup>16</sup>. Como medidas de eficacia se utilizaron las modificaciones en estas escalas y en la CGI, así como los cambios en la Escala de Funcionamiento Global (*Global Assessment Functioning*, GAF) del DSM-IV. Los efectos adversos fueron comunicados por los pacientes e investigados por el clínico con un listado.

Tabla 1		Características de la muestra			
Edad	Sexo	Puntuación Zanarini	Puntuación HAM-ansiedad	CGI	Tiempo de evolución
34	Varón	17	34	5	10
25	Varón	18	32	5	7
30	Mujer	20	21	6	14
33	Varón	18	38	6	15
27	Mujer	22	20	6	5
34	Mujer	19	20	5	4
26	Mujer	18	31	5	5
25	Varón	21	34	6	7
22	Varon	22	24	6	4
34	Varón	17	30	5	9
44	Mujer	24	23	5	7
26	Mujer	18	30	5	7

HAM: Escala de Hamilton; CGI: Impresión Clínica Global.

El tratamiento se inició con una inyección intramuscular de 37,5 mg de risperidona de liberación prolongada repetida cada 2 semanas, al mismo tiempo que se iban reduciendo las dosis de benzodiazepinas a razón de un 25% cada semana. El fármaco antipsicótico con el que los pacientes estaban siendo tratados previamente se retiraba a lo largo de la primera semana de tratamiento con risperidona intramuscular reduciendo las dosis un 25% cada 2 días.

La dosis de risperidona intramuscular se aumentaba a 50 mg si no se había producido respuesta terapéutica suficiente en 1 mes. De la misma manera si aparecían efectos secundarios difíciles de tolerar para el paciente la dosis se reducía a 25 mg. Si las condiciones clínicas lo requerían se permitía reinstaurar la dosis de benzodiazepinas durante el tiempo que fuera necesario. El resto del tratamiento previo no se modificaba durante el estudio. La duración del estudio fue de 6 meses, tras lo cual se retiraba la risperidona.

Las evaluaciones clínicas se realizaron cada semana durante el primer mes de tratamiento y mensualmente hasta el final del estudio. Los efectos secundarios eran investigados en todas las evaluaciones.

El estudio de los datos incluye un análisis descriptivo de los resultados y un estudio estadístico de los cambios clínicos a lo largo del estudio realizado con el paquete estadístico SPSS, versión 12.

## RESULTADOS

A lo largo de 1 año 12 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio de un total de 35 pacientes y fueron tratados con risperidona intramuscular.

Tras los 6 meses de tratamiento tanto la CGI como la GAF habían experimentado un cambio estadísticamente significativo hacia la mejoría como se refleja en la tabla 2 (CGI:  $t: 5,7$ ;  $gl: 10$ ;  $p < 0,01$ ) (GAF:  $t: -4,5$ ;  $gl: 10$ ;  $p < 0,01$ ). La mejoría

Tabla 2	Medidas de eficacia			
	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Impresión Clínica Global	5,4, 0,5	4,2, 0,8*	3,4, 0,6**	3,2, 1,0**
GAF	55,4, 4,9	59,6, 5,3	64,1, 7,2**	70,9, 9,9**
HAM-ansiedad	24,1, 3,5	21,1, 3,9	19,2, 5,3*	17,5, 5,1**
Agresión (OAS)	13,1, 6,3	7,6, 5,4**	5,6, 2,9**	5,1, 2,6**
Hostilidad (BPRS)	3,5, 1,6	2,4, 1,3**	2,0, 1,1**	1,8, 1,0**

GAF: Escala de Funcionamiento Global; HAM: Escala de Hamilton; OAS: *Overt Aggression Scale*; BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*. Significación estadística de la comparación con los valores al inicio del tratamiento. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p > 0,01$ .

ría en la CGI y en la GAF es observable a partir del primer mes de tratamiento y es estadísticamente significativa en el tercer mes. Al tercer mes del tratamiento 7 de los 12 pacientes (58,3%) tenían una CGI de cambio igual a 1 o a 2, por lo que eran considerados respondedores al tratamiento. En el sexto mes el número de respondedores aumentó a 8 (66%).

El tratamiento produjo una reducción significativa de las puntuaciones en las escalas de ansiedad, de agresividad y de hostilidad, así como en la escala global de intensidad del TLP (Escala de Zanarini) (tabla 2).

Sólo 1 de los 12 pacientes abandonó el tratamiento debido a síntomas de rigidez y acatisia intolerables. El resto presentó efectos adversos de grado leve, de los que los más frecuentes fueron el enlentecimiento psicomotor y la acatisia (tabla 3). Ningún paciente experimentó rigidez, distonías ni otros síntomas extrapiramidales clínicamente reseñables. En 6 de los pacientes hubo que reducir la dosis de 50 a 37,5 mg por enlentecimiento psicomotor o por sedación que causaban limitación funcional seria. En 3 pacientes se utilizó biperideno para corregir la acatisia.

La dosis media utilizada fue de 42,4 mg cada 2 semanas (rango: 37,5-50). La dosis máxima alcanzada fue de 50 mg en 9 pacientes, de los que en 6 tuvo que reducirse a 37,5 mg posteriormente por efectos adversos.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este pequeño estudio son indicativos de que el uso de risperidona inyectable de liberación prolongada puede ser eficaz en los pacientes con trastorno grave de la personalidad resistente a otros tratamientos. La risperidona produjo una reducción marcada de los síntomas de ansiedad, de agitación, de descontrol conductual y de la inestabilidad emocional, permitiendo con ello una considerable mejoría funcional de los pacientes. El efecto de la risperidona de liberación prolongada no se tradujo en un efecto sedante e inhibidor general con bloqueo psicomotor de los pacientes, excepto en aquellos casos en los que las dosis resultaron excesivas y hubieron de ser reducidas.

Tabla 3	Distribución de efectos secundarios				
	N = 12 pacientes	Leve	Moderado	Grave	No
Enlentecimiento psicomotor	7	1			4
Acatisia	7	1			4
Sedación	3				9
Rigidez	2				10
Otros efectos adversos	3				9

La acción terapéutica de los fármacos antipsicóticos en los TLP ha sido descrita en algunos estudios recientes. Algunos de estos estudios han sido controlados con placebo, incluyendo los de olanzapina<sup>1,3</sup> y aripiprazol<sup>17</sup>, mientras que otros han sido estudios abiertos con risperidona<sup>4</sup> o quetiapina<sup>18</sup>. La mayoría de estos estudios han sido de corta duración, evaluando el efecto terapéutico durante 8 a 12 semanas. En general, los estudios con antipsicóticos sugieren que el efecto terapéutico de los antipsicóticos se debe a una mejoría global de los aspectos afectivos y cognitivos de los pacientes y es independiente de la presencia o ausencia de síntomas psicóticos o rasgos paranoides acompañantes<sup>2,3</sup>. Los únicos estudios publicados con antipsicóticos inyectables en el TLP consistieron en el tratamiento agudo de la agitación en salas de urgencias<sup>5,19</sup>, donde parece producir una beneficiosa reducción de los síntomas emocionales y del descontrol conductual.

Las razones por las que la risperidona intramuscular resultó eficaz en pacientes en los que no habían funcionado otras combinaciones farmacológicas pueden ser varias y no es posible confirmarlas con los datos actuales. Una posible explicación estaría en la garantía de cumplimiento terapéutico que ofrece el uso de la forma intramuscular de risperidona. Otra explicación atribuye la eficacia a las propiedades farmacocinéticas de la forma intramuscular, que consigue concentraciones plasmáticas suficientes de una manera más estable que las formas orales de tratamiento<sup>20,21</sup>.

El fármaco resultó ser muy seguro en su uso y considerablemente tolerable. No hubo que lamentar ningún efecto adverso grave y los síntomas extrapiramidales se limitaron en general a una moderada acatisia corregible con fármacos anticolinérgicos y a un discreto entumecimiento psicomotor que obligó en algunos casos a reducir la dosis parcialmente. Las modificaciones del peso no fueron significativas, aunque este dato es difícilmente valorable ya que los pacientes habían recibido previamente otros antipsicóticos que podrían haber producido ganancia de peso.

Los resultados de este estudio sugieren que la risperidona puede tener un efecto beneficioso en el largo plazo, permitiendo una mejoría progresiva del paciente en sus funciones interpersonales y sociales puesto que la mayoría de los pacientes tratados se reincorporó a diversas actividades psicosociales. El riesgo de pasar del estado de descontrol emocional y conductual a estados de apatía, de abulia o de aplanamiento afectivo secundarios al tratamiento con un fármaco antagonista dopaminérgico debe ser tenido en cuenta en estos pacientes, si bien estos efectos no aparecieron en el estudio. Este perfil favorable de efectos secundarios de la risperidona intramuscular de liberación prolongada ha sido descrito previamente en los ensayos realizados en pacientes con esquizofrenia<sup>20</sup> y con trastorno bipolar<sup>22</sup>, que coinciden en que los efectos bloqueantes de la risperidona aparecen solamente cuando las dosis son excesivas. Conviene subrayar que todos los pacientes del estudio recibían, además del tratamiento farmacológico, un apoyo psicosocial que favorecía la motivación y la activi-

dad de los mismos. Cabe plantearse si el uso de la risperidona intramuscular en pacientes que no reciben otro tipo de apoyos psicosociales estaría también desprovisto del riesgo de apatía o de desmotivación.

Las dosis utilizadas fueron calculadas extrapolando las dosis orales de risperidona utilizadas previamente en estos trastornos, que suele corresponder a aproximadamente la mitad de las dosis utilizadas en los pacientes con esquizofrenia<sup>4,21</sup>.

No es posible delimitar en un estudio de muestra pequeña como éste si los efectos beneficiosos se deben principalmente a la reducción de la ansiedad, de la excitabilidad o de otros componentes sintomáticos. Los pacientes con predominio de síntomas de angustia experimentaron una sensación subjetiva de mayor tranquilidad y los pacientes con descontrol emocional reactivo refirieron una sensación de menor irritación. En estudios sucesivos con muestras amplias podrán valorarse los cambios en los dominios de la ansiedad, de la hostilidad, del ánimo, de la impulsividad y del ajuste social a largo plazo de manera separada, pudiendo así obtenerse mayor información sobre la naturaleza del efecto del fármaco. A la vista de la heterogeneidad clínica de los pacientes que pueden ser diagnosticados de TLP, la definición del patrón terapéutico específico del fármaco puede ser de interés para racionalizar su uso de la mejor manera.

## CONCLUSIONES

El uso de risperidona inyectable de liberación prolongada en pacientes con TLP grave y refractario a tratamientos previos demostró ser seguro y tolerable, produciendo una notable mejoría clínica sin producir una inhibición psicomotora perjudicial para los pacientes. Con el uso prolongado hasta los 6 meses el tratamiento se acompañó de una mejoría progresiva en los ajustes interpersonal y sociolaboral y permitió una considerable ganancia de autonomía para los pacientes.

Las principales limitaciones del estudio son el tamaño reducido de la muestra y la naturaleza abierta y no controlada del mismo, que deberán solucionarse en próximos ensayos clínicos. No obstante, estos datos preliminares constituyen un indicio suficiente de que el uso de risperidona inyectable de larga duración podría ser eficaz en el tratamiento a largo plazo del TLP y justifica la realización de ensayos a mayor escala.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:903-7.
2. Bogenschutz MP, George Numberg H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:104-9.

3. Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Álvarez E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behaviour therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1221-4.
4. Rocca P, Manchairo I, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:241-4.
5. Pascual JC, Oller S, Soler J, Barrachina J, Álvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1281-2.
6. 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.
7. Nickel M, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Muhlbacher M, Tritt K, et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;1;57:495-9.
8. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:575-9.
9. 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.
10. Paris J, Zweig-Frank H, Guzder H. The role of psychological factors in recovery from borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 1993;34:410-3.
11. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Smith B, L. SCID-II. Entrevista clínica estructurada para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV. Barcelona: Masson, 1999.
12. Zanarini MC. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003;17:233-42.
13. Guy W. 048 HAMA Hamilton Anxiety Scale. ECDEU Assessment Manual, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service-Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Rev 1976, p. 194-8.
14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
15. Thompson PA, Buckley PF. The Brief Psychiatric Rating Scale: effect of scaling system on clinical response assessment. *Meltzer HY J Clin Psychopharmacol* 1994;14:344-6.
16. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 143:35-9.
17. Nickel M, Muhlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa Gil F, Bachler E, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006;163:833-8.
18. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of quetiapine for the treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 1298-303.
19. Pascual JC, Madre M, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Álvarez E, et al. Injectable atypicals antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry* 2006;39: 117-8.
20. Taylor DM, Young C, Patel MX. Prospective 6-month follow-up of patients prescribed risperidone long-acting injection: factors predicting favourable outcome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:685-94.
21. Ferdegens M, Van Hove J, Remmerie B, Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2004;70:91-100.
22. Han C, Lee MS, Pae CU, Ko YH, Patkar AA, Jung IK. Usefulness of long-acting injectable risperidone during 12 month maintenance therapy of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1219-23.