

Capítulo 5: Tratamiento farmacológico del trastorno límite de personalidad
Autores: Pablo Rodríguez Rodríguez, Andrés Gómez del Barrio, Javier Vázquez Bourgon

ABORDAJE INTEGRADOR DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

CARLOS MIRAPEIX COSTAS

JAVIER VÁZQUEZ-BOURGON

ANDRÉS GÓMEZ DEL BARRIO

JESÚS ARTAL SIMÓN

ABORDAJE INTEGRADOR DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

EDITORES

CARLOS MIRAPEIX COSTAS

Fundación para la investigación en psicoterapia y personalidad (FUNDIPP), Santander.
Co-director del curso de especialista universitario en psicoterapia integrada de los trastornos de la personalidad, Universidad de Deusto.

JAVIER VÁZQUEZ BOURGON

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.
Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, CIBERSAM.

ANDRÉS GÓMEZ DEL BARRIO

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.
Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria, CIBERSAM.

JESÚS ARTAL SIMÓN

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander.
Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD LÍMITE

5

Pablo Rodríguez Rodríguez
Andrés Gómez del Barrio
Javier Vázquez Bourgon

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno de personalidad límite (TLP) ha sido considerado por mucho tiempo un desafío clínico. Los pacientes que sufren TLP pueden ser resistentes tanto al tratamiento farmacológico como psicoterapéutico incluso cuando presentan un cuadro clínico afectivo, de tipo depresivo, bien definido. A pesar de esto, hay evidencias de que tratamientos especializados psicoterapéuticos, como son por ejemplo la terapia dialéctica conductual o el tratamiento basado en la mentalización, pueden resultar de utilidad en la mayoría de los casos.

Así, existe evidencia de que la psicoterapia a largo plazo resulta beneficiosa en el tratamiento del TLP, de hecho, es preferible al tratamiento psicofarmacológico debido a la eficacia limitada de éste último. Sin embargo, el 66% de los pacientes con TLP no se involucran en la psicoterapia o no se benefician de ella (Gunderson et al., 1989), recurriendo a la farmacoterapia como tratamiento adyuvante.

En la actualidad, no existe ningún fármaco aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ni por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con indicación específica para el tratamiento del TLP. A pesar de esto, las instituciones sanitarias occidentales incluyen recomendaciones de uso de los tratamientos psicofarmacológicos en sus guías terapéuticas del TLP. Así, las guías clínicas de la American Psychiatric Association (APA, 2001) avalan el tratamiento farmacológico sintomático de las tres dimensiones comportamentales del TLP: la

desregulación afectiva, la impulsividad-descontrol conductual, y los síntomas cognitivos-perceptuales. La guía clínica británica National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2009) para el tratamiento del TLP establece que, mientras los problemas de salud mental comórbidos deberían ser tratados, los síntomas específicos del trastorno no deberían tratarse con farmacoterapia. Por su parte, la guía australiana National Health and Medical Research Council (NHMRC, 2012) recomienda que los psicofármacos no deberían constituir la terapia de primera elección, pero que su uso para síntomas específicos y por tiempo limitado puede ser un complemento a la terapia psicológica.

A pesar del mensaje unitario de las diferentes guías terapéuticas existentes, en la práctica clínica, el intenso malestar emocional de los pacientes con TLP junto a la necesidad percibida por los terapeutas de ofrecer un tratamiento rápido y efectivo, conduce a la prescripción de medicación psicotrópica en la mayoría de los casos, a menudo durante largos períodos de tiempo y generando una situación creciente de polifarmacia. Estudios recientes han señalado que 4 de cada 5 pacientes con TLP reciben tratamiento farmacológico y que el 11% tienen prescritos 5 o más psicofármacos, sin embargo, solo un 30% de estos pacientes responden de manera satisfactoria durante un periodo de tiempo prolongado, constatando muchos de ellos pérdida de eficacia de los fármacos después de muchos meses de tratamiento (Paton et al., 2015). La polifarmacia, por tanto, es un hecho común entre los pacientes con TLP a pesar de su escaso beneficio, y es probable que

refleje el fracaso de cualquier agente farmacológico para proporcionar una adecuada mejoría de los síntomas.

Uno de los aspectos principales a tener en cuenta a la hora de establecer el abordaje tanto psicoterapéutico como farmacológico del TLP, es la elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo trastornos de ansiedad, trastorno afectivos y trastorno por uso de sustancias, que del mismo modo pueden ser objeto de intervenciones psicofarmacológicas. Entre ellos, los trastornos afectivos y el trastorno por uso de sustancias son los que se relacionan con un mayor riesgo de suicidio consumado, de hecho, el comportamiento suicida se ha reportado hasta en un 84% de los pacientes con TLP (Soloff et al., 2002), situación que condiciona múltiples reingresos hospitalarios.

Atendiendo a las diversas manifestaciones sintomáticas del TLP, la respuesta al tratamiento farmacológico es variable. La remisión de la inestabilidad en las relaciones interpersonales es más tórpida que la resolución de la impulsividad, las reacciones de ira o las conductas autolesivas, lo cual permite inferir que la inestabilidad en las relaciones interpersonales constituye el elemento nuclear del TLP, contribuyendo al deterioro funcional y a la dificultad para mantener una red social de apoyo.

Numerosos estudios se han llevado a cabo para medir la eficacia de los diversos psicofármacos en el tratamiento de pacientes con TLP. Para la elaboración de este capítulo, se analizó la bibliografía existente, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y diferentes revisiones sistemáticas. Los resultados se describen agrupados en base a tres grandes familias de psicofármacos: antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo, siguiendo la idea de su posible uso en el tratamiento de la sintomatología específica o la comorbilidad en el TLP.

2. ANTIDEPRESIVOS

Existe fuerte evidencia de que la sintomatología depresiva es común entre los individuos que cumplen criterios de TLP. Estudios previos han reportado índices de comorbilidad entre TLP y trastorno depresivo mayor de hasta el 61%, alcanzando cifras de hasta un 98% en pacientes hospitalizados sin tratamiento previo (Zanarini et al., 2003). Por otro lado, alteraciones en la señalización de la serotonina se han asociado al TLP, a través de la asociación entre apego desorganizado y un polimorfismo genético del transportador de la serotonina, así como a

los fenómenos asociados de impulsividad, agresividad y tentativas suicidas (Steele & Siever, 2010). A pesar de esta evidencia neurobiológica entre el TLP y la serotonina, la potenciación farmacológica de la neurotransmisión serotoninérgica ha sido cuestionada.

A diferencia de las recomendaciones de las guías clínicas de la APA para el tratamiento del TLP, las recientes revisiones sistemáticas han puesto de manifiesto un papel limitado de los antidepresivos en el abordaje farmacológico de los dominios sintomáticos del trastorno (Ingenhoven et al., 2010). A pesar de esto, los antidepresivos son los psicofármacos más prescritos en el TLP. En total, el 98,5% de los psiquiatras prescriben antidepresivos a los pacientes con TLP, predominantemente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en un 86,8% de los casos, e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en un 42,6%; un 16,3% de los psiquiatras se decantan por los antidepresivos tricíclicos (ADT) y tan solo un 1,5% opta por la no prescripción de tratamiento antidepresivo (Knappich et al., 2014).

Los ISRS han estado situados entre las terapias de primera línea en el abordaje farmacológico del TLP (APA, 2001), no obstante, los ensayos clínicos con estos agentes sugieren que su eficacia en el tratamiento de los síntomas afectivos es limitada, evidenciando efectos más consistentes sobre la ira y la agresividad (Zanarini et al., 2004). Estos efectos fueron confirmados a posteriori por un metaanálisis (Mercer et al., 2009), y tan solo un estudio (Rinne et al., 2002) reportó una reducción en los cambios de humor aunque su efecto fue discreto. De hecho, se observó un efecto negativo sobre la depresión en aquellos pacientes que recibían de manera concomitante terapia cognitivo-conductual y fluoxetina (Simpson et al., 2004).

Por otro lado, dosis elevadas de ISRS pueden reducir los comportamientos autolesivos, pero la mayoría de los pacientes tienen dificultades para tolerarlas; similares resultados se extrajeron del primer ensayo con el IRSN venlafaxina (Markowitz & Wagner, 1995). Posteriormente, se llevó a cabo un estudio abierto con duloxetina (Bellino, Paradiso et al., 2010) donde se constataron efectos sobre aspectos específicos (impulsividad, inestabilidad emocional, ira) y no específicos (depresión, psicopatología general, somatización) del TLP, aunque dichos efectos deben ser interpretados con cautela debido a la propia imprecisión de las estimaciones del efecto.

Los ADT fueron los primeros fármacos en ser utilizados ampliamente para el tratamiento de la depresión en pacientes diagnosticados de TLP. Los antiguos ensayos con ADT mostraban falta de eficacia de los mismos, probablemente debido a las secuelas anticolinérgicas que podrían empeorar el control de la impulsividad, agresividad y tendencias suicidas, siendo el ADT amitriptilina el único agente que demostró superioridad sobre placebo (Soloff et al., 1989). Sin embargo, los ADT puede que no sean una adecuada opción terapéutica debido a los graves efectos tóxicos en caso de sobredosis.

Complicaciones semejantes en torno al riesgo de sobredosis surgen del empleo de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y las restricciones dietéticas derivadas de su uso; un ensayo clínico con fenelzina (Soloff et al., 1993) ha reportado mejoría sintomática en el TLP, pero no una remisión completa de los síntomas depresivos.

De todo ello se desprende que no existe una evidencia sólida que confirme la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento del TLP, habiendo mostrado únicamente un efecto positivo sobre los síntomas del TLP el ADT amitriptilina (Lieb et al., 2010), al margen de los episodios de depresión mayor. Los antidepresivos puede que únicamente estén indicados en caso de que coexista una marcada sintomatología depresiva, ya que los datos extraídos de los ensayos clínicos aleatorizados indican que el tratamiento combinado con psicoterapia es superior a la medicación antidepresiva en monoterapia (Bellino, Rinaldi et al., 2010).

3. ANTIPSICÓTICOS

En pacientes diagnosticados de TLP, se ha observado un aumento de los niveles en plasma y líquido cefalorraquídeo de ácido homovalínico, el metabolito de la dopamina (Ripoll et al., 2011). Además, se ha propuesto que polimorfismos genéticos del receptor de la dopamina están relacionados con la presencia de estresores traumáticos que condicionan un apego inseguro y desorganizado, situación que se cree fundamental para el desarrollo y la transmisión intergeneracional de la disfunción interpersonal en el TLP (Steele & Siever, 2010). La neurobiología funcional del apego inseguro y desorganizado sigue sin esclarecerse, pero la impulsividad y los síntomas psicóticos transitorios asociados al TLP proporcionan una evidencia cada vez mayor para centrar el foco de atención en la neurotransmisión de la dopamina y en los efectos de la señali-

zación dopaminérgica sobre la cognición, la impulsividad y el procesamiento de la recompensa.

Con respecto al uso de los antipsicóticos, éstos son prescritos por aproximadamente el 90,6% de los psiquiatras, mientras que el 9,4% consideran que no están indicados en el tratamiento del TLP. Entre los psiquiatras que prescriben estos agentes farmacológicos, el 92,2% se decanta por los antipsicóticos atípicos, con mayor frecuencia quetiapina (70,1%) seguido de olanzapina (18,7%), mientras que un 25,9% también considera que el uso de antipsicóticos típicos de baja potencia, como levomepromazina o prometazina, puede estar indicado; por último solo el 3,4% usaría antipsicóticos típicos de alta potencia, como el haloperidol (Knappich et al., 2014).

Los antipsicóticos han sido ampliamente utilizados en el TLP, generalmente a dosis bajas, ya que se han considerado especialmente eficaces para el manejo de la impulsividad, agresividad, ansiedad y síntomas psicóticos, además de su uso en el tratamiento de los síntomas cognitivos (APA, 2001).

En cuanto a los antipsicóticos típicos o de primera generación, la clorpromazina y la loxapina han sido objeto de ensayos clínicos (Leone, 1982), obteniendo efectos escasos sobre la impulsividad y el humor. Además, estos agentes pueden generar muchos efectos secundarios, particularmente cuando se emplean por un amplio periodo de tiempo, por lo que su uso se desaconseja.

Otro antipsicótico de primera generación ampliamente utilizado hasta nuestros días, el haloperidol, fue asimismo objeto de análisis. Un estudio inicial acerca del empleo de haloperidol en el TLP encontró que se produce una reducción de la impulsividad a corto plazo, pero que este efecto no se mantiene a los seis meses de tratamiento (Soloff et al., 1993), debido probablemente a su interrupción por la aparición de efectos adversos frecuentes como son los síntomas extrapiramidales.

La literatura en torno al empleo de los antipsicóticos típicos en el TLP, se ve obstaculizada por muchos estudios individuales no replicados. Por ejemplo, solo tenemos un ensayo a corto plazo sobre la evaluación de los efectos del haloperidol y el tiotixeno (Serban & Siegel, 1984), uno de la flufenazina inyectable depot (Battaglia et al., 1999), y otro del decanoato de flupentixol (Montgomery et al., 1979), el cual reporta una reducción del comportamiento suicida.

En definitiva, los neurolépticos clásicos pueden mejorar la ira y la agresividad impulsiva, pero debe controlarse estrechamente la aparición de síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y el empeoramiento del funcionamiento general.

El desarrollo de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación ha conllevado una mayor prescripción de fármacos neurolépticos, debido a una mayor tolerabilidad y beneficios terapéuticos más amplios, en relación con su actividad serotoninérgica y noradrenérgica, más allá del fuerte antagonismo del receptor D2 propio de los neurolépticos clásicos.

De entre todos ellos, la olanzapina ha sido el antipsicótico atípico más comúnmente estudiado. Ensayos clínicos a corto plazo han arrojado efectos significativos en la reducción de la inestabilidad emocional, ira y síntomas psicóticos, además de beneficios estadísticamente significativos en cuanto a reducción de la ansiedad (Zanarini et al., 2011); sin embargo, se observó una mayor ideación suicida y conductas autolesivas en casi la totalidad de los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo. Otros efectos adversos están bien documentados, por ejemplo, aumento de peso, aumento del apetito, somnolencia, sedación, sequedad de boca, alteración de la función hepática, células sanguíneas, lípidos, calcio en sangre y niveles de prolactina. En un ensayo clínico aleatorizado (Zanarini et al., 2004) en pacientes con diagnóstico de TLP, se constató un menor riesgo de efectos adversos metabólicos con la administración combinada de olanzapina-fluoxetina en comparación con la olanzapina en monoterapia, sin embargo, este efecto no se ha replicado lo suficiente como para recomendar la terapia combinada por esta razón.

El aripiprazol tiene una vida media larga y un perfil metabólico favorable, lo que puede contribuir a la facilidad de administración y a su eficacia. Tiene actividad serotoninérgica y dopaminérgica coordinada, actuando como un agonista parcial de los receptores D2 y 5HT_{1A}, y como antagonista de los receptores 5HT_{2A}. Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo (Nickel et al., 2006), arrojó beneficios significativos en múltiples dominios sintomáticos del TLP: problemas interpersonales, impulsividad, ira, síntomas psicóticos, depresión, ansiedad y psicopatología general.

La ziprasidona, a pesar de sus efectos noradrenérgico y serotoninérgico, y de tener un perfil metabólico favora-

ble, no ha demostrado ningún beneficio significativo en el TLP (Pascual et al., 2008).

En un estudio abierto con risperidona intramuscular durante 24 semanas (Carrasco et al., 2012), se obtuvieron resultados similares a los de un estudio previo con risperidona oral (Rocca et al., 2002). Así, ambos estudios muestran que el uso de risperidona producía cambios significativos en los parámetros de ira, agresividad, severidad del TLP, síntomas psicóticos, depresión y funcionamiento general.

Otro estudio abierto con paliperidona intramuscular durante 12 semanas (Bellino et al., 2011), arrojó resultados significativos en cuanto a disminución de la severidad del TLP, impulsividad, ira, disociación, síntomas psicóticos y deterioro general.

Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado con quetiapina (Black et al., 2014), mostró efectos estadísticamente significativos con dosis bajas y moderadas de quetiapina sobre los síntomas nucleares del TLP, siendo éstos las relaciones interpersonales, ira, síntomas afectivos, cognitivos y psicóticos, y psicopatología general. Sin embargo, no se observaron efectos significativos sobre la depresión, impulsividad ni disociación.

En una revisión sobre la efectividad de la clozapina en el tratamiento del TLP (Beri & Boydell, 2014), se observaron resultados positivos en múltiples dominios, especialmente en el control de la severidad del trastorno, los síntomas psicóticos, la impulsividad, las conductas autolesivas, el uso de contenciones y el funcionamiento general, de lo que podemos inferir su posible utilidad en la estabilización del estado mental de los pacientes con TLP para facilitar su participación en las diversas modalidades de tratamiento psicoterapéutico.

La asenapina es un antipsicótico atípico aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento agudo de la esquizofrenia y los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar tipo I. Las características de este medicamento y su perfil favorable de eficacia y seguridad, hace que sea interesante no solo en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I, sino también en el TLP. Un estudio observacional (Martín-Blanco et al., 2014) que evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la asenapina en una serie de casos de pacientes con TLP, demostró mejorías significativas en las puntuaciones globales de la Clinical Global Impression scale for Borderline

Personality Disorder patients (CGI-BPD), así como en las subescalas de impulsividad, inestabilidad emocional y sensación de vacío. También se observó una disminución significativa en las puntuaciones de las escalas Borderline Symptom List 23 (BSL-23) y Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) al remitir los síntomas psicóticos y la psicopatología general, mientras que para la sintomatología depresiva, evaluada con la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17), no se obtuvieron diferencias significativas. En definitiva, la asenapina constituye una opción potencialmente beneficiosa en el tratamiento a corto plazo de los pacientes con TLP, no solo debido a su eficacia terapéutica sino también a su perfil positivo de efectos secundarios, especialmente cuando otros antipsicóticos no son tolerados.

En general, los resultados de los ensayos clínicos, estudios y revisiones llevadas a cabo sobre el papel de los neurolépticos en el tratamiento del TLP, pueden calificarse como inconsistentes. Por otra parte, no parecen ejercer mayor efecto que otras alternativas con un perfil de mayor seguridad, sin embargo, podrían ser útiles en el tratamiento a corto plazo en caso de impulsividad marcada, así como para el control de los síntomas psicóticos transitorios. Entre los antipsicóticos atípicos, el aripiprazol mostró eficacia en la reducción de los síntomas nucleares del TLP, mientras que los efectos de la olanzapina han sido inconsistentes; sin embargo, ambos, olanzapina y aripiprazol, han sido postulados como los tratamientos de elección para los síntomas cognitivos. En cuanto a la ziprasidona no se obtuvo ningún efecto, y el haloperidol solo mostró eficacia positiva en un solo estudio. El mayor efecto reportado de los neurolépticos típicos y atípicos ha consistido en la reducción de los síntomas psicóticos, aunque con mejor tolerabilidad de los atípicos sobre los típicos. Por último, cabe mencionar que la elevada comorbilidad del TLP con los trastornos de la conducta alimentaria y obesidad, sugiere que el tratamiento con antipsicóticos en esta población debería quedar circunscrito a casos específicos para evitar riesgos sobre la salud a largo plazo.

4. ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Los pacientes con diagnóstico de TLP manifiestan una marcada inestabilidad emocional, con cambios de humor bruscos y mayor tendencia a padecer alteraciones del

estado de ánimo, incluyendo el trastorno bipolar. Debido a la similitud fenomenológica entre el TLP y el trastorno bipolar, se ha llegado a hipotetizar incluso con que el TLP pudiese subyacer en el espectro del trastorno bipolar, sin embargo, tras las investigaciones al respecto esta teoría ha perdido sustento (Paris et al., 2007).

Es por ello que en ocasiones resulta dificultoso establecer un diagnóstico diferencial entre TLP y trastorno bipolar. Las alteraciones en las áreas de la identidad y las relaciones interpersonales, así como los cambios bruscos de humor y los episodios autolesivos, son más frecuentes entre los pacientes con diagnóstico de TLP, los cuales son más propensos a presentar sentimientos de ira, en contraste con el estado de ánimo eufórico característico de los pacientes con trastorno bipolar.

En la práctica clínica psiquiátrica, los estabilizadores del ánimo se emplean ampliamente y de manera eficaz para tratar los trastornos afectivos, de ahí que la inestabilidad emocional asociada al TLP y su similitud con la ciclación rápida del trastorno bipolar, haya centrado el interés en el papel de los estabilizadores del ánimo/anticonvulsivantes (litio, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y valproato sódico) como tratamientos potenciales en el TLP. De hecho, un 74,6% de los psiquiatras prescriben estabilizadores del ánimo a pacientes con un TLP, siendo el más frecuentemente prescrito el valproato (59,6%), seguido de la lamotrigina (40,4%), el litio (22,3%) y la carbamazepina (20,2%) (Knappich et al., 2014).

Estos fármacos estabilizan la neurotransmisión excitatoria pero difieren en gran medida en el mecanismo de acción y en los efectos sobre la señalización glutamatérgica y GABAérgica, por lo que los mecanismos específicos de la respuesta terapéutica en TLP siguen sin esclarecerse (Ripoll et al., 2011). Además, la evidencia para el uso de estos fármacos en dicho trastorno es pobre, y la incertidumbre acerca de si deben ser utilizados en la práctica clínica sigue siendo considerable. Tal y como se detalló al inicio de este capítulo, las actuales directrices de la guía NICE, abogan por el no empleo de tratamiento farmacológico en el TLP, en cambio, las guías clínicas de la APA afirman que los estabilizadores del ánimo deben ser considerados como una segunda línea de tratamiento para la disregulación afectiva en pacientes con trastorno límite de la personalidad, considerando como primera opción terapéutica los antidepresivos ISRS.

Para esclarecer la utilidad de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de los síntomas nucleares del TLP (inestabilidad emocional e impulsividad), en las últimas dos décadas se han llevado a cabo numerosas investigaciones al respecto.

En cuanto al litio, los primeros ensayos controlados con placebo en pacientes con trastorno de inestabilidad emocional, proporcionaron evidencia de mejora en el funcionamiento global y el estado de ánimo, sin embargo, estudios posteriores en TLP no consiguieron demostrar la eficacia terapéutica de dicho agente (Links et al., 1990). Además, el perfil farmacológico del litio ha limitado su utilidad clínica impidiendo que se utilice como tratamiento de primera línea, debido al elevado riesgo de toxicidad en caso de sobredosis o incumplimiento, y la necesidad de llevar a cabo controles periódicos de los niveles en plasma.

Los ensayos clínicos que han investigado la eficacia de la carbamazepina en el TLP han arrojado resultados dispares. Un antiguo ensayo controlado con placebo en 16 pacientes con TLP, informó de una disminución significativa de la impulsividad (Cowdry & Gardner, 1988). Sin embargo estos resultados no pudieron ser reproducidos en un ensayo más reciente, diseñado de manera similar con 20 pacientes diagnosticados de TLP, en el que no encontraron efectos positivos significativos con carbamazepina (De la Fuente & Lotstra, 1994). Además, de manera similar al litio, este agente tiene muchos efectos secundarios, puede ser peligroso en sobredosis y posiblemente esté asociado a un empeoramiento de los síntomas depresivos, por lo que su uso en el TLP queda contraindicado (Lieb et al., 2010).

A pesar de los pobres resultados expuestos anteriormente, en el caso de los anticonvulsivantes valproato sódico, lamotrigina y topiramato existen evidencias más sólidas sobre su eficacia en la reducción de la inestabilidad emocional e impulsividad en el TLP, siendo incluso superiores a otros agentes como los ISRS o los antipsicóticos.

El valproato sódico ha demostrado eficacia significativa en los ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo con pacientes diagnosticados de TLP (Moen et al., 2012) y TLP con trastorno bipolar tipo II comórbido (Frankenburg & Zanarini, 2002), obteniéndose efectos estadísticamente significativos en las áreas de problemas interpersonales, ira y depresión, y en menor medida sobre la inestabilidad emocional. En cuanto a su perfil de efectos

adversos, se ha constatado un mayor riesgo de depresión respiratoria, acidosis metabólica y coma en caso de toxicidad por sobredosis, así como anomalías congénitas en el caso de embarazo, y deterioro cognitivo.

La lamotrigina demostró una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo en cuanto a reducción de la impulsividad y la ira (Reich et al., 2009) pero exige una titulación lenta para evitar rash cutáneo y toxicidad.

Por último, el topiramato ha demostrado efectos significativos en el tratamiento de pacientes con TLP, particularmente en la reducción de los problemas interpersonales, ira, impulsividad, ansiedad y psicopatología en general (Loew et al., 2006). Sin embargo, los efectos secundarios a nivel cognitivo (ej.: déficits mnésicos, problemas de concentración, cefalea o mareos) pueden interferir con la psicoterapia, mientras que la potencial pérdida de peso puede llegar a ser problemática para los pacientes con un trastorno de alimentación comórbido.

Con el resto de los estabilizadores del ánimo, todavía no se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados. Se desarrolló un ensayo abierto de 24 semanas con gabapentina (Peris et al., 2007) que muestran cambios significativos en la impulsividad, y en las variables de depresión, ansiedad y funcionamiento general, mientras que en otro estudio abierto de 12 semanas con oxcarbazepina (Bellino et al., 2005), se observaron efectos significativos en variables no específicas del TLP (ansiedad, psicopatología general y funcionamiento global). Estos resultados deben ser replicados en ensayos clínicos aleatorizados independientes.

En resumen, los estabilizadores del estado de ánimo pueden resultar útiles sobre la inestabilidad emocional, la impulsividad, la ira y las relaciones interpersonales, habiendo mostrado efectos positivos el valproato, la lamotrigina y el topiramato, y de manera más inconsistente la carbamazepina o el litio. Sin embargo, en cada caso particular será necesario valorar el riesgo frente al beneficio de su uso a largo plazo en relación a los efectos adversos, sobre todo el riesgo de teratogenicidad en mujeres en edad fértil.

5. NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN EL TLP

La limitada efectividad de los tratamientos psicofarmacológicos expuestos anteriormente, unido a los inconvenientes que presentan a nivel de efectos secundarios y potencial toxicidad, promueve la búsqueda de nuevas mo-

lécúlas, así como la adecuación de otras ya existentes, para el tratamiento de los pacientes con TLP. Así en los últimos años se han implementado ensayos clínicos en pacientes con TLP con ácidos grasos omega 3, antagonistas opioides, agonistas alfa-2 adrenérgicos, u oxitocina.

5.1. ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

La eficacia de los ácidos grasos omega 3 (sobre todo, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico) en el tratamiento de los síntomas de impulsividad, se basa en la evidencia de que niveles bajos en plasma de estos compuestos están asociados con el descontrol de impulsos y que la suplementación dietética mejora las conductas impulsivas.

En un ensayo clínico aleatorizado (Hallahan et al., 2007) en pacientes con diagnóstico de TLP, se reportaron efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega 3 en cuanto a reducción de los síntomas depresivos y la conducta suicida. Más recientemente, un ensayo clínico (Bellino et al., 2014) investigó el efecto de la potenciación del ácido valproico con ácidos grasos omega 3, evidenciando, en el grupo que recibió el tratamiento combinado, una remisión de la severidad de los síntomas generales del TLP, tales como descontrol de impulsos, conductas autolesivas y arrebatos de ira.

En base a la evidencia recogida de los ensayos clínicos con ácidos grasos omega 3, los resultados obtenidos en el tratamiento de los dominios sintomáticos del TLP han sido positivos tanto en monoterapia como en terapia combinada.

5.2. ANTAGONISTAS OPIOIDES

La investigación neurobiológica ha involucrado al sistema opioide endógeno en los mecanismos de recompensa cerebrales, la modulación del dolor, la disociación, la pertenencia social, la susceptibilidad al rechazo y el apego materno-infantil, de lo que se deducen sus acciones potenciales sobre la impulsividad, la conducta autolesiva y la disfunción interpersonal en el TLP.

En un estudio abierto con naltrexona (Bohus et al., 1999) y en un estudio de casos cruzados con naloxona (Philipsen et al., 2004), se observó una disminución de los síntomas disociativos en el TLP. Sin embargo, un reciente ensayo clínico con naltrexona (Schmahl et al., 2012) controlado con placebo, no demostró mejoría estadísticamente significativa sobre los síntomas disociativos.

Los antagonistas opioides, por lo tanto, no han demostrado beneficios terapéuticos consistentes sobre los dominios sintomáticos del TLP, además de asociarse con potenciales efectos adversos.

5.3. AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS

El papel de la clonidina, un agonista adrenérgico alfa-2 con efecto simpaticolítico, también se ha estudiado en el TLP, ya que la tensión interna y la hiperactivación se han relacionado con la disfunción noradrenérgica.

En un estudio publicado (Ziegenhorn et al., 2009) los resultados obtenidos indican que la clonidina puede ser de utilidad para aliviar la patología relacionada con el trauma en los pacientes que sufren trastorno por estrés post-traumático comórbido, en términos de disminución de la hiperactivación, tensión interna y alteraciones del sueño; sin embargo, en pacientes sin trastorno por estrés post-traumático comórbido no se observaron efectos significativos.

5.4. OXITOCINA

La oxitocina se ha relacionado con la neurobiología de la conducta prosocial y el apego, lo que ha llevado a investigar su uso como agente potencialmente eficaz en el tratamiento de la disfunción interpersonal en el TLP.

Un ensayo clínico aleatorizado (Simeon et al., 2011) reportó eficacia de la oxitocina en la remisión de la reactividad al estrés social, particularmente en pacientes diagnosticados de TLP con historia de trauma infantil y apego inseguro. Sin embargo, en otro estudio controlado con placebo (Bartz et al., 2011), la administración de oxitocina intranasal condicionó una reducción de la confianza y de las respuestas cooperativas, poniendo de manifiesto efectos aparentemente divergentes de la oxitocina sobre el estrés social por un lado, y el comportamiento cooperativo por el otro.

La evidencia actual sobre los efectos de la oxitocina en el manejo psicofarmacológico del TLP es insuficiente, siendo precisas futuras investigaciones al respecto.

6. CONCLUSIONES

La evidencia actual en el abordaje psicofarmacológico del TLP, pone de manifiesto la ausencia de agentes dirigidos de manera específica al tratamiento de los dominios sintomáticos de dicho trastorno: impulsividad, inestabilidad emocional y síntomas cognitivo-perceptivos.

Aunque la mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo en este campo sugieren que determinados agentes pueden tener un papel prometedor en el tratamiento del TLP, recientes metaanálisis han reportado una serie de limitaciones en la evidencia actualmente recogida que cuestiona la calidad de los estudios al respecto. Por ende, en la última década se han llevado a cabo escasos ensayos clínicos y es previsible que en los próximos años los estudios publicados sean insuficientes, por lo que tendremos que esperar a la existencia de mayor evidencia antes de poder extraer conclusiones sólidas en relación al uso de psicofármacos en el TLP. Hasta entonces, los pacientes estarán a merced de la arbitrariedad y preferencias de los psiquiatras individuales, ya que incluso los algoritmos de las diversas guías clínicas divergen en sus recomendaciones, exceptuando la indicación de terapia psicológica como tratamiento de primera elección.

En vista de esta situación, y la progresiva tendencia a la polifarmacia ante la ausencia de una evidencia sólida, parece que lo más sensato sería guiar el criterio individual de prescripción farmacológica hacia aquellos agentes con un mínimo de evidencia en eficacia y tolerabilidad. Así, el tratamiento farmacológico de los pacientes con TLP debe ser planificado y evaluado en base a los resultados de los ensayos clínicos disponibles hasta el momento, asumiendo su uso transitorio como tratamiento adyuvante al tratamiento psicoterapéutico, a menos que exista una condición comórbida distinta que requiera de manera irrefutable la administración de tratamiento médico.

Futuras investigaciones sobre la neurobiología del TLP son necesarias para mejorar la comprensión de los síntomas crónicos y ayudar en la predicción de la respuesta al tratamiento, ya que la evidencia respecto a los novedosos agentes terapéuticos como los sistemas de neuropéptidos o los ácidos grasos omega 3, es insuficiente, requiriendo la realización de estudios preclínicos y ensayos clínicos aleatorizados para poder alcanzar una mayor comprensión de las bases biológicas de la enfermedad y avanzar en el tratamiento de sus dominios sintomáticos.

7. LECTURAS RECOMENDADAS

- Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. *Br J Psychiatry*. 2010 Jan;196(1):4-12. *Artículo de revisión que evalúa de manera sistemática el efecto de los diversos tratamientos farmacológicos sobre los síntomas nucleares del trastorno y la patología psiquiátrica asociada.*

Artículo de revisión que evalúa de manera sistemática el efecto de los diversos tratamientos farmacológicos sobre los síntomas nucleares del trastorno y la patología psiquiátrica asociada.

- Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. Ripoll LH. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Jun;15(2):213-24. *Actualización de la evidencia disponible hasta el momento respecto al manejo farmacológico del TLP, incluyendo las limitaciones actuales y las líneas futuras de investigación en la psicofarmacología del trastorno.*

8. BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the treatment of patients with Borderline Personality Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2001.
2. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, et al. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011; 6:556-63.
3. Battaglia J, Wolff TD, Wagner-Johnson DS, et al. Structured diagnostic assessment and depot fluphenazine treatment of multiple suicide attempters in the emergency department. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999; 14:361-72.
4. Bellino S, Bozzatello P, Rinaldi C, et al. Paliperidone ER in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study of efficacy and tolerability. *Depress Res Treat*. 2011; 2011:680194.
5. Bellino S, Bozzatello P, Rocca G, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. *J Psychopharmacol*. 2014; 28:125-32.
6. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:1111-5.
7. Bellino S, Paradiso E, Bozzatello P, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*. 2010; 24:333-9.
8. Bellino S, Rinaldi C, Bogetto F. Adaptation of interpersonal psychotherapy to borderline personality disorder: a comparison of combined therapy and single pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*. 2010; 55:74-81.

9. Beri A, Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: a review of the evidence. *Ann Clin Psychiatry*. 2014; 26:139-44.
10. Black DW, Zanarini MC, Romine A, et al. Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2014; 17:1174-82.
11. Bohus M, Landwehrmeyer GB, Stiglmayr CE, et al. Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: an open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:598-603.
12. Carrasco JL, Palomares N, Marsá MD. Effectiveness and tolerability of long-acting intramuscular risperidone as adjuvant treatment in refractory borderline personality disorder. *Psychopharmacology*. 2012; 224:347-8.
13. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45:111-9.
14. De la Fuente J, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1994; 4:479-86.
15. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:442-6.
16. Gunderson JG, Frank AF, Ronningstam EF, et al. Early discontinuance of borderline patients from psychotherapy. *J Nerv Ment Dis*. 1989;177:38-42.
17. Hallahan B, Hibbeln JR, Davis JM et al. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm. Single-centre double-blind randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2007; 190:118-22.
18. Ingenhoven T, et al., Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analysis of randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71:14-25
19. Knappich M, Hörz-Sagstetter S, Schwerthöffer D, et al. Pharmacotherapy in the treatment of patients with borderline personality disorder: results of a survey among psychiatrists in private practices. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29:224-8.
20. Leone NF. Response of borderline patients to loxapine and chlorpromazine. *J Clin Psychiatry*. 1982; 43:148-50.
21. Links PS, Steiner M, Boiago I, et al. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Personal Disord*. 1990; 4:173-181.
22. Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M, et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26:61-6.
23. Markowitz PJ, Wagner SL. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1995; 31:773-7.
24. Martín-Blanco A, Patrizi B, Villalta L, et al. Ase-napine in the treatment of borderline personality disorder: an atypical antipsychotic alternative. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29:120-3.
25. Mercer D, Douglass AB, Links PS. Meta-analysis of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: Effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord*. 2009; 23:156-74.
26. Moen R, Freitag M, Miller M, et al. Efficacy of extended-release divalproex combined with “condensed” dialectical behaviour therapy for individuals with borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2012; 24:255-60.
27. Montgomery SA, Montgomery DB, Janyanthi RS, et al. Maintenance therapy in repeat suicidal behavior: a placebo controlled trial in. *Proceedings of the 10th International Congress of Suicide Prevention and Crisis Intervention: 227-9*. International Association for Suicide Prevention, 1979.
28. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder. National Health and Medical Research Council, Canberra, Australia; 2012.
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Borderline Personality Disorder: treatment and management. London, (United Kingdom): National Institute for Clinical Excellence; 2009.
30. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2006 163:833-8.

31. Paris J, Gunderson JG, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorder. *Compr Psychiatry*. 2007; 48:145-54.
32. Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, et al. Ziprasidone in the treatment of borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:603-8.
33. Paton C, Crawford MJ, Bhatti SF, et al. The use of psychotropic medication in patients with emotionally unstable personality disorder under the care of UD mental health services. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76:e512-8.
34. Peris L, Szerman N, Ruiz M. Efficacy and safety of gabapentin in borderline personality disorder: a six-month, open label study. *Vertex Rev Argent Psiquiatr*. 2007; 18:418-22.
35. Philipsen A, Schmahl C, Lieb K. Naloxone in the treatment of acute dissociative states in female patients with borderline personality disorder: *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37:196-9.
36. Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24:270-5.
37. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, et al. SSRI treatment of borderline personality disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:2048-54.
38. Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 15:1-32.
39. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:241-4.
40. Schmahl C, Kleindienst N, Limberg M, et al. Evaluation of naltrexone for dissociative symptoms in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27:61-8.
41. Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry*. 1984; 141:1455-8.
42. Simeon D, Bartz J, Hamilton H, et al. Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36:1418-21.
43. Simpson EB, Yen S, Costello E, et al. Combined dialectical behaviour therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:379-85.
44. Soloff PH, Cornelius J, George A, et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50:377-85.
45. Soloff PH, George A, Nathan S, et al. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol*. 1989; 9:238-46.
46. Soloff PH, Lynch KG, Kelly TM. Childhood abuse as a risk factor for suicidal behaviour in borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2002; 16:201-14.
47. Steele H, Siever LJ. An attachment perspective on borderline personality disorder: advances in gene-environment considerations. *Curr Psychiatry Rep*. 2010; 12:61-7.
48. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, et al. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:274-83.
49. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 7:903-7.
50. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12 week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72:1353-62.
51. Ziegenhorn A, Roepke S, Schommer N, et al. Clonidine improves hyperarousal in borderline personality disorder with or without comorbid posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29:170-3.

cibersam

Centro de Investigación Biomédica en Red
Salud Mental



UNIÓN EUROPEA
Fondos Europeo de Desarrollo Regional

FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
EN PSICOTERAPIA Y PERSONALIDAD

