Tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad

Pharmacological treatment for personality disorders

José L. Carrasco^{1,2,3*} y Marta Pérez-Lombardo¹

¹Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Universitario Clínico San Carlos; ²Departamento de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid; ³CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red), Madrid, España

Resumen

Hay evidencias suficientes para sugerir la eficacia de algunos fármacos en varias dimensiones y periodos evolutivos de los trastornos de la personalidad y, en particular, del trastorno límite de la personalidad y de todos aquellos que conllevan sintomatología por descontrol afectivo e impulsivo. La evidencia no permite aún hacer indicaciones específicas, pero las guías clínicas están en condiciones de recomendar el uso de algunos de los denominados fármacos antipsicóticos de segunda generación y fármacos anticonvulsivantes en el manejo de los trastornos de la afectividad y del comportamiento en estos pacientes. El uso de fármacos antidepresivos es generalizado en la práctica clínica, pero se precisan más estudios que delimiten el alcance de sus beneficios terapéuticos. La oxitocina, los antagonistas opioides y los antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) están entre las líneas de investigación farmacológica más novedosas en estos trastornos.

Palabras claves: Trastornos de la personalidad. Impulsividad. Inestabilidad afectiva. Agresividad. Trastorno límite.

Abstract

There is enough evidence to suggest the efficacy of several drugs in the treatment of personality disorders for distinct symptomatic dimensions and at different periods of the disease course. Although evidence is not yet enough to indicate unique medications for specific dimensions, the guides of clinical practice are able to recommend the use of some second generation antipsychotics and anticonvulsants in borderline personality disorder and other PD with affective and impulsive symptoms. Antidepressants are extensively used in clinical practice, though more studies are needed to clarify its therapeutic benefits. New lines of pharmacological research are focused on oxytocin, opioid antagonists and NMDA antagonists.

Key words: Personality disorders. Impulsivity. Affective instability. Aggressiveness. Borderline personality disorder.

Correspondencia:

*José Luis Carrasco
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n
C.P. 28040, Madrid, España
E-mail: joseluis.carrasco@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 05-07-2019

Fecha de aceptación: 25-07-2019

DOI: 10.24875/RPSIC.M19000004

Disponible en internet: 09-12-2019

Revis Psicofarmacol. 2019;5(1):18-24

www.revisionesenpsicofarmacologia.com

1138-7165/© 2019 P. Permanyer. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trastorno de la personalidad se define en la 5.^a edición del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-5)* como un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto. Se trata de un fenómeno generalizado y poco flexible, estable en el tiempo, que tiene su inicio en la adolescencia o en la edad adulta temprana y que da lugar a un malestar o deterioro¹.

A lo largo de la historia, los trastornos de la personalidad han sido apartados del resto de trastornos mentales en numerosas ocasiones. Kurt Schneider los excluyó del concepto de enfermedad, dado que, según el autor, no es posible etiquetarlos bajo un diagnóstico, no tienen una etiología en el sentido médico y su individuación solo remite a lo descriptivo². Esta posición se ha mantenido a lo largo de la historia, y ha supuesto una limitación para los pacientes que sufren este tipo de trastorno, que afecta del 10 al 20% de la población general y a la mitad de los pacientes con trastorno mental³.

Actualmente, la cuestión sobre el tratamiento de estos trastornos de personalidad ha trascendido más allá de su consideración o no como trastornos mentales. La psicoterapia constituye el tratamiento esencial del trastorno de la personalidad. Sin embargo, el uso de fármacos es frecuente y necesario en la mayoría de los casos y, con frecuencia, es imprescindible para lograr una estabilización suficiente que permita iniciar una psicoterapia. Las agencias reguladoras de los medicamentos aún no han aprobado ningún fármaco específico para el tratamiento de los trastornos de personalidad, aunque su prevalencia ha llevado a la realización de numerosos ensayos clínicos, sobre todo para el trastorno límite de personalidad (TLP). Estos estudios van mostrando la efectividad de ciertos fármacos para el tratamiento de estos trastornos, y también facilitan la creación de guías específicas sobre el tratamiento farmacológico y sus indicaciones⁴.

Tratamiento psicofarmacológico

Frente a la idea de hace unos años de que el tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad estaba restringido a los periodos sintomáticos de crisis, la experiencia ha mostrado que la indicación farmacológica tiene otras vertientes:

- Periodos de descompensación aguda^{5,6}.

- Para el tratamiento de aspectos de vulnerabilidad del paciente⁶.
- Tratamiento de trastornos comórbidos⁵.
- En el TLP, con el objetivo de reducir dimensiones específicas como la ira, la impulsividad o los trastornos del humor⁵.
- Estabilización afectiva y conductual a largo plazo que permita una labor rehabilitadora y psicoterapéutica de larga duración^{9,10}.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento se han centrado en el TLP y sus características nucleares (inestabilidad emocional, impulsividad, alteraciones sensorio-perceptivas o sentimiento de vacío). Algunas de las últimas guías europeas nombran el trastorno antisocial o por evitación, sin embargo, no hay estudios suficientes para hablar de tratamientos concretos indicados en estos casos⁵.

Tratamiento psicofarmacológico en el trastorno límite de la personalidad

El TLP se caracteriza por un patrón dominante de inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la autoimagen y de los afectos e impulsividad intensa². La prevalencia es de aproximadamente el 4% en la población general, del 20% en pacientes con trastorno mental, y supone más del 50% de pacientes con diagnóstico de trastorno de personalidad⁴. Este trastorno lleva a un importante sufrimiento y deterioro funcional, que tiene un impacto relevante en los servicios de salud mental⁷. Hasta el momento se han realizado numerosos estudios aleatorizados y controlados con placebo (Tabla 1). También se han llevado a cabo algunos con otras sustancias como los ácidos grasos omega-3, que en algunos casos han demostrado cierta significación estadística con respecto a placebo⁷.

Las dianas terapéuticas de los fármacos en el TLP pueden agruparse en tres dimensiones: inestabilidad afectiva, descontrol de impulsos y alteraciones cognitivo-perceptivas. En los estudios llevados a cabo hasta el momento, no se ha evidenciado efectividad para otros síntomas como el miedo al abandono, sentimiento crónico de vacío, alteraciones de la identidad o disociación⁷.

Antipsicóticos

Los antipsicóticos son ampliamente utilizados para el control de los síntomas relacionados con el TLP. Las guías de la American Psychiatric Association (APA) indican su uso principalmente en las alteraciones

cognitivo-perceptivas, y, dada la eficacia observada, en los síntomas afectivos (inestabilidad anímica, ansiedad, hostilidad) y en las quejas somáticas^{6,7}.

En la mayoría de los estudios, los antipsicóticos demuestran mejoría en las tres dimensiones sintomáticas del TLP antes señaladas. Sin embargo, revisiones sistemáticas indican que el efecto más importante de los antipsicóticos se da en la dimensión de las alteraciones cognitivo-perceptivas⁴, que es superior al de otros grupos farmacológicos como los antidepresivos o estabilizadores del ánimo. En el caso de los antipsicóticos de segunda generación, debido al doble mecanismo de acción (tanto sobre receptores dopaminérgicos como serotoninérgicos), este uso puede ampliarse a sintomatología depresiva o maníforme⁶ y a la reducción de la ansiedad y la irritación de base¹⁰.

Entre los antipsicóticos de primera generación o típicos, destaca el uso de haloperidol. En comparación con placebo, el haloperidol demuestra reducciones significativas en la dimensión de la inestabilidad afectiva⁷ (con mejoría en la irritabilidad, aunque no en la hostilidad⁶), así como en las conductas impulsivas⁴. En una comparación a doble ciego realizada con haloperidol 3 mg/día y tiotixeno 9,4 mg/día, se observó que ambas sustancias producían una reducción en los síntomas de depresión, ansiedad, desrealización, ideas de referencia y sintomatología global del TLP. El tiotixeno, sin embargo, en otros estudios con tratamiento mantenido a 12 semanas no mostró mejoría en la sintomatología afectiva, aunque sí se reafirma su efecto en los síntomas psicóticos⁶. El flupentixol decanoato ha demostrado ser eficaz con respecto al uso de placebo también en el control de los impulsos, en concreto en el comportamiento suicida⁷. En dosis de 3 mg/día ha demostrado disminuir, además de esta impulsividad, la sintomatología depresiva, y una mejoría de la funcionalidad global⁶.

Dentro de los antipsicóticos de segunda generación, se han estudiado fármacos como el aripiprazol, la olanzapina o la quetiapina. La risperidona ha sido escasamente estudiada, y aunque en un estudio con placebo a dosis de 2.5 mg/día no demostró mejoría del funcionamiento global, sí lo hizo con respecto a la sintomatología psicótica, fobias y sensibilidad interpersonal⁶.

El tratamiento con olanzapina ha demostrado ser eficaz a dosis de entre 5 y 10 mg/día. En estudios de comparación con placebo, los pacientes tratados con olanzapina con estas dosis eran respondedores, al menos hasta la semana 10 de tratamiento, con disminuciones de más del 50% en la puntuación de la Escala de Zanarini para el TLP (ZAN-BDP). A dosis bajas (2,5 mg/día) no se apreciaron diferencias significativas

con respecto al uso de placebo⁸. A largo plazo, el tratamiento no presentaba mejorías significativas al tratamiento con placebo en esta escala. Sin embargo, en otros estudios realizados frente a placebo, uno con seguimiento de hasta 6 meses, la olanzapina se mostraba eficaz para el tratamiento de la ansiedad, ideación paranoide, sensibilidad interpersonal, impulsividad y en la psicopatología característica del TLP, así como en agresividad. Se han realizado diversos estudios que comparan el uso de olanzapina con fármacos antidepresivos. En la mayor parte de ellos, el uso de olanzapina es superior en los síntomas ansiosos⁸ e impulsivos^{6,7}.

En un estudio en el que se compara su uso con aripiprazol, la olanzapina consigue reducciones significativas de las puntuaciones en el Inventario de hostilidad de Buss-Durkee, así como en la Escala de impresión clínica global de gravedad (*Clinical Global Impressions-Severity*). Estos resultados no se observaron en el grupo tratado con aripiprazol⁸.

El aripiprazol, en otros estudios, sí ha demostrado eficacia en el mantenimiento a largo plazo de la psicopatología global de los pacientes con TLP, depresión y ansiedad⁶, así como mejoría de los problemas de relación interpersonal⁷.

La quetiapina es uno de los fármacos más utilizados. Diversos estudios han avalado su eficacia con resultados prometedores. El rango de dosis utilizadas se encuentra entre 25 y 400 mg/día. A estas dosis, la quetiapina ha demostrado (en estudios de comparación con placebo incluidos⁸) una mejoría en síntomas relacionados con la impulsividad, hostilidad, depresión, ansiedad y funcionalidad global, aunque pudieran resultar más eficientes las dosis de 150 mg que de 300 mg. En un estudio llevado a cabo con dosis más elevadas (400-800 mg/día), también se objetivó mejoría en la suspicacia⁶. Sin embargo, el abandono del tratamiento es mayor a dosis altas, probablemente debido a la tolerancia del paciente y a los efectos secundarios⁸.

En pacientes resistentes al tratamiento, la clozapina se ha estudiado a diferentes dosis, siempre en pacientes con síntomas psicóticos. El problema encontrado por los diferentes autores es la diferenciación de que estos síntomas se deban a un trastorno psicótico comórbido o bien sean derivados del TLP. A dosis media de 253,3 mg/día, en pacientes con síntomas psicóticos positivos y negativos, se describieron efectos beneficiosos sobre esta sintomatología. En estudios posteriores a dosis más bajas (en uno de ellos en combinación con psicoterapia) y con seguimiento hasta 4 y 12 meses, se han observado mejoría en la mayoría

de las dimensiones del TLP: síntomas afectivos, impulsividad, distorsiones cognitivo-perceptivas, auto y heteroagresividad, y el abuso de sustancias⁶.

El uso de antipsicóticos inyectables de larga duración no cuenta apenas con estudios realizados. Con el uso de flupentixol depot de 20 mg mensual se obtuvo mejoría de las conductas suicidas con respecto a placebo. En un estudio preliminar realizado con risperidona intramuscular en pacientes resistentes a tratamiento, con dosis mensual inicial de 37.5 mg y aumentando a dosis de hasta 50 mg en los casos clínicamente considerados, se observó una mejoría en las escalas de gravedad clínica a los 3 meses, y en ansiedad y funcionamiento psicosocial a los 6 meses⁹. Otro estudio realizado con palmitato de paliperidona demostró una mejoría en la funcionalidad global de los pacientes (con las escalas *Global Assessment Functioning* [GAF de funcionalidad]) y *Clinical Global Improvement* [CGI de gravedad] a partir del tercer mes de tratamiento, así como una disminución en los síntomas de impulsividad. Este fármaco presentó mejor tolerancia que la risperidona, al causar menor somnolencia, entre otros efectos secundarios, y se señaló como principal efecto adverso la hiperprolactinemia con galactorrea, razón por la que tres de los pacientes tuvieron que abandonar el estudio¹⁰.

Los efectos secundarios de los antipsicóticos limitan en ocasiones el estudio de los efectos terapéuticos a corto y largo plazo. Al comienzo del tratamiento, la adherencia se ve comprometida sobre todo por los antipsicóticos de primera generación, debido a los síntomas extrapiramidales, la sedación y la hipotensión⁶. En el caso del haloperidol, se ha registrado aumento de la clínica depresiva debido a la acinesia secundaria⁶. En el caso de la olanzapina, la adherencia terapéutica a altas dosis (en las que se ha demostrado ser eficaz) disminuye en periodos de tiempo más largos de tratamiento. Por lo general, a pesar de que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación, la tolerancia de estos últimos es mejor⁴, por lo que sería recomendable su uso frente a antipsicóticos típicos.

Anticonvulsivantes

Los fármacos anticonvulsivantes, llamados *estabilizadores del ánimo*, aunque este término no esté aprobado por las autoridades reguladoras⁶, se han utilizado para el tratamiento del TLP en todas sus dimensiones. Los datos indican que la mayor eficacia se obtiene en

los síntomas relacionados con la inestabilidad afectiva y en el control de impulsos⁴. Las guías de la APA sugieren estos fármacos para el tratamiento del TLP, y algunos investigadores sugieren que puede haber un mecanismo de tipo bipolaroide tras la sintomatología de inestabilidad emocional que se observa en los pacientes con estos trastornos⁶.

El litio, fármaco estabilizador por excelencia, ha mostrado eficacia en varios ensayos controlados en el control de la psicopatología nuclear de los TLP, como la irritabilidad y las conductas agresivas. En estudios previos se comparó su efectividad con carbamazepina, y ambos demostraron mejoría en agresividad y inestabilidad emocional⁶.

El uso de carbamazepina ha demostrado una disminución de las alteraciones conductuales frente a placebo en estudios que han podido ser replicados y que han reafirmado estas conclusiones. A dosis medias de 820 mg/día en un estudio en el que se comparaban varios fármacos en subgrupos de pacientes con distintos trastornos mentales, la carbamazepina demostró una marcada mejoría en la impulsividad en aquellos pacientes con diagnóstico de TLP, y en posteriores también ha mostrado eficacia en la inestabilidad afectiva⁶. La oxcarbamazepina no ha sido incluida aún en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, pequeños estudios han demostrado que, a dosis de 1.200-1.500 mg/día, existen mejorías estadísticamente significativas en psicopatología global, ansiedad, relaciones interpersonales y en otros síntomas nucleares del trastorno, como impulsividad, inestabilidad emocional o accesos de ira⁶.

Con el ácido valproico se han llevado a cabo numerosos estudios que han avalado su utilidad en los síntomas de impulsividad. Aunque hay que tener en cuenta que, en algunos estudios en que se comparaba con placebo, la muestra incluía pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo II. En aquellas muestras en las que los pacientes solo tenían el diagnóstico de TLP, se observa mejoría en la sintomatología global, incluyendo ideación suicida o síntomas depresivos^{6,7}, y de los problemas de relación interpersonales⁷. Aunque la superioridad con placebo es controvertida, ya que en algunos estudios no se registraron diferencias significativas⁶, y algunos autores no recomiendan su uso en monoterapia⁸. En un estudio realizado junto con ácidos grasos omega-3, la terapia combinada mostró mayor mejoría que la monoterapia para impulsividad, autolesiones y accesos de ira⁸.

La lamotrigina a dosis de 300 mg/día ha demostrado eficacia en un estudio de 1 año de seguimiento en el

funcionamiento global, la impulsividad, el abuso de sustancias y las conductas suicidas, así como en la inestabilidad afectiva⁶.

El topiramato ha demostrado efectos positivos estadísticamente significativos en problemas de relación interpersonales y en la impulsividad, al igual que en cierta psicopatología asociada, como la ansiedad⁷.

Es importante tener en cuenta los efectos secundarios de este grupo de fármacos, así como las interacciones con otras sustancias o medicamentos habituales, como los anticonceptivos hormonales orales, y su interacción con el ácido valproico. Es necesario realizar los controles médicos estipulados para cada uno de los fármacos⁶.

Antidepresivos

Actualmente, los antidepresivos más recomendados en el tratamiento del TLP son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), dada su buena tolerancia y menor número de efectos adversos. Estudios comparados con placebo con fluvoxamina, fluoxetina o sertralina han demostrado eficacia en el tratamiento de la inestabilidad afectiva (depresión, ansiedad e ira), del descontrol impulsivo (agresividad verbal y heteroagresividad contra objetos) y en la gravedad global del trastorno⁶. Estos resultados son cuestionados por otros autores^{7,8}, ya que son estudios con pequeño tamaño muestral¹¹, con número de abandonos relevantes y cuyos resultados deben analizarse de forma cuidadosa¹².

La evidencia sobre el uso de antidepresivos para el TLP es baja. Otros grupos terapéuticos como los tricíclicos solo han mostrado evidencia moderada sobre su eficacia⁶. La duloxetina ha mostrado mejoría en las puntuaciones de escalas de impulsividad, depresión o funcionamiento global⁸. Las conclusiones de algunas revisiones sistemáticas refieren que es favorable el uso de estabilizadores del ánimo frente a antidepresivos para el tratamiento de la inestabilidad afectiva⁴, dada la débil evidencia que han aportado los estudios con este último tipo de fármacos. No obstante, el uso de fármacos antidepresivos es generalizado entre los psiquiatras, como demuestran varios estudios, lo que indica que en la práctica clínica se observan más efectos favorables de estos fármacos que la que muestran los ensayos clínicos, y en distintos aspectos sintomatológicos del TLP como la ira, la ansiedad o la impulsividad¹³.

Los nuevos fármacos

Previamente, hemos señalado la superioridad obtenida en los ácidos grasos omega-3 en terapia combinada con el ácido valproico. Otras sustancias utilizadas han sido los antagonistas opiáceos, como la naltrexona o el nalmefeno. En el caso de la naltrexona, no se han encontrado efectos beneficiosos, y es necesario tener en cuenta la disminución del consumo de alcohol como consecuencia de este tratamiento y que puede ser esta variable la que mejore los síntomas del TLP⁸. En el caso del nalmefeno, parece que, además del consumo de alcohol, también se encontraron mejorías en todas las dimensiones del TLP, excepto en la impulsividad y en una escala concreta de ideación paranoide, que no fueron significativas⁸.

Acorde a las bases neurobiológicas del TLP, la oxitocina aparece como un enfoque farmacológico prometedora para la desregulación emocional, ya que reduce la actividad de la amígdala en respuesta a los estímulos emocionales. Además de ello, la oxitocina tiene un efecto facilitador en el reconocimiento de las emociones faciales. En ambos supuestos, la oxitocina puede tener un efecto positivo sobre los aspectos empáticos del TLP, si bien también se han encontrado reacciones paradójicas de desregulación emocional a la administración de oxitocina en estos pacientes, como muestras de la complejidad del TLP en cuanto al manejo de la hipersensibilidad interpersonal¹⁴.

La investigación relacionada con fármacos que mejoren los déficits en el funcionamiento córtico-prefrontal de los pacientes con TLP se ha ceñido a estudios con estimulantes (metilfenidato) en pacientes con trastorno por déficit de atención asociado, por lo general con buenos resultados. Recientemente se ha publicado el uso eficiente de memantina, antagonista del NMDA no competitivo, en pacientes con TLP, como reductor de la sintomatología afectiva y la distorsión cognitiva y, posiblemente, con un papel añadido como neuroprotector.^{15,16}

Conclusiones

Los estudios llevados a cabo hasta la fecha muestran resultados que indican que algunos fármacos específicos pueden ser útiles en la práctica clínica con los trastornos de la personalidad⁶ y, fundamentalmente, en las dimensiones sintomáticas del malestar emocional, la inestabilidad afectiva y el control de las conductas impulsivas. Sin embargo, serían necesarios estudios más amplios para poder concluir unas indicaciones claras a este respecto⁸. La corta duración de los ensayos, la falta de seguimiento tras el estudio y la

heterogeneidad en la selección de las muestras hace que todavía no puedan realizarse indicaciones concluyentes sobre la eficacia de los distintos medicamentos, aunque, en la práctica clínica, las mejorías son claramente evidentes⁶. El cumplimiento de la prescripción por parte de estos pacientes es extremadamente bajo, lo que explica la marcada mejoría referida en estudios con fármacos inyectables de larga duración¹⁰.

Los efectos secundarios de los fármacos deben ser un factor a considerar como relevante en el tratamiento de los trastornos de personalidad. Es por ello que fármacos como los ISRS, antipsicóticos de segunda generación o posologías a dosis bajas de estabilizadores del ánimo son más recomendables para conseguir una mejor adherencia al tratamiento y mejoría del trastorno de los pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5.ª ed. Arlington; 2014. p. 1100.

2. Florenzano U R, Guerrero M J. Trastornos de personalidad: desde Schneider al DSM-5. *Rev Chil Neuropsiquiatría*. 2014;52(1):38-49.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock - Sinopsis de Psiquiatría. 11.ª ed. Barcelona; 2015. p. 1472.
4. Vita A, Peri L, De, Sacchetti E. Antipsychotics, Antidepressants, Anticonvulsants, and Placebo on the Symptom Dimensions of Borderline Personality Disorder. A Meta-Analysis of Randomized Controlled and Open-Label Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(5):613-24.
5. Simonsen S, Bateman A, Bohus M, Dalewijk HJ, Doering S, Kaera A, et al. European guidelines for personality disorders: past, present and future. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation*. 2019;6(9):1-10.
6. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapies for Borderline Personality Disorder. *CNS Drugs*. 2008;22(8):671-92.
7. Lieb K, Völm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder : Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2010;196:4-12.
8. Hancock-Johnson E, Griffiths C, Picchioni M. A Focused Systematic Review of Pharmacological Treatment for Borderline Personality Disorder. *CNS Drugs*. 2017;31(5):345-56.
9. 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.
10. Palomares N, Montes A, Díaz-Marsá M, Carrasco JL. Effectiveness of long-acting paliperidone palmitate in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(6):338-41.
11. Salzman C, Wolfson A, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, et al. Effect of Fluoxetine on Anger in Symptomatic Volunteers With Borderline Personality Disorder. *Journal Clin Psychopharmacol*. 1995;15(1):23-9.
12. Rinne T, Van Den Brink W, Wouters L, Van Dyck R. SSRI Treatment of Borderline Personality Disorder : A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial for Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2048-54.
13. Martín-Blanco A, Ancochea A, Soler J, Elices M, Carmona C, Pascual JC. Changes over the last 15 years in the psychopharmacological management of persons with borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scand*. 2017;136(3):323-31.
14. Herpertz S, Schneider I, Schmahl C, Bertsch K. Neurobiological Mechanisms Mediating Emotion Dysregulation as Targets of Change in Borderline Personality Disorder. *Psychopathology*. 2018;51:96-104.
15. Quattrini G, Pini L, Pievani M, Magni LR, Rossi R. Abnormalities in functional connectivity in borderline personality disorder: correlation with metacognition and emotion dysregulation. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 2019;(2):121-34.
16. Kulkarni J, Thomas N, Hudaib A, Gavrilidis E, Grigg J, Tan R, et al. Effect of the glutamate NMDA receptor antagonist memantine as adjunctive treatment in borderline personality disorder: an exploratory, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2018;32:179-87.

Anexo

Tabla 1. Características de las comparaciones de estudios farmacológicos aleatorizados en el trastorno límite de personalidad

Estudio	Tratamiento	Dosis media utilizada
Bogenschutz, 2004	Olanzapina vs. placebo	6,9 mg/día
De la Fuente, 1994	Carbamazepina vs. placebo	Niveles en sangre: 6,4 -73,1 µg/ml
Eli Lilly, 2007*	Olanzapina vs. placebo	7,1 mg/día
Eli Lilly, 2007†	Olanzapina vs. placebo	6,7 mg/día
Frankenburg, 2002	Valproato semisodium vs. placebo	850 mg/día
Goldberg, 1986	Tiotixeno vs. placebo	8,7 mg/día
Hallahan, 2007	Ácidos grasos omega-3 vs. placebo	1,2 g/día de E-EPA + 0,9 g/día de DHA
Hollander, 2001	Valproato semisodium vs. placebo	Niveles en sangre de valproato: 64,6 µg
Leone, 1982	Loxapina Clorpromazina vs. placebo	14,4 mg/día 110 mg/día
Linehan, 2008	Olanzapina vs. placebo	4,5 mg/día
Loew, 2006	Topiramato vs. placebo	200 mg/día
Montgomery, 1979	Flupentixol decanoato im. vs. placebo	20 mg/4 semanas
Montgomery, 1981	Mianserina vs. placebo	30 mg/día
Nickel, 2004	Topiramato vs. placebo	250 mg/día
Nickel, 2005	Topiramato vs. placebo	250 mg/día
Nickel, 2006	Aripiprazol vs. placebo	15 mg/día
Pascual, 2008	Ziprasidona vs. placebo	81 mg/día
Rinne, 2002	Fluvoxamina vs. placebo	150 mg/día
Salzman, 1995	Fluoxetina vs. placebo	40 mg/día
Simpson, 2004	Fluoxetina vs. placebo	40 mg/día
Soler, 2005**	Olanzapina vs. placebo	8,9 mg/día
Soloff, 1993	Haloperidol Sulfato de fenelizina vs. placebo	3,9 mg/día 60,45 mg/día
Soloff, 1989	Haloperidol Amitriptilina vs. placebo	4,8 mg/día 149,1 mg/día
Tritt, 2005	Lamotrigina vs. placebo	200 mg/día
Zanarini, 2001	Olanzapina vs. placebo	5,3 mg/día
Zanarini, 2003	Ácidos grasos omega-3 vs. placebo	1 g/día de E- EPA
Zanarini, 2004	Olanzapina Fluoxetina Olanzapina + fluoxetina	3,3 mg/día 15,0 mg/día 3,2 mg/día de olanzapina + 12,7 mg/día de fluoxetina

* Dosis media modal.

** Todos los pacientes realizaron terapia dialéctica conductual adicional al ensayo.

† Todos los participantes recibieron terapia dialéctica conductual de forma concomitante.

DHA: ácido docosahexaenoico; E-EPA: ácido eicosapentaenoico; im.: intramuscular.