

Tratamiento del trastorno de personalidad borderline: potencialidad de los nuevos tratamientos antipsicóticos

Dr. S. Charles Schulz, Lsw. Kelly L. Camlin

Resumen.

Los antipsicóticos atípicos más nuevos se han estado probando desde su introducción en numerosas áreas a parte de la esquizofrenia. En este artículo se revisan los estudios sobre su uso en el trastorno de la personalidad borderline (TPB). Los autores tratan primero de las características clínicas del TPB y esbozan los temas en los que es necesario aplicarse para diseñar las pruebas de tratamiento de este trastorno. Después, revisan los estudios sobre el TPB en que utilizan dosis reducidas de antipsicóticos tradicionales. Estos estudios demuestran que los antipsicóticos tradicionales eran efectivos en el TPB, pero que eran también difíciles de tolerar, principalmente por sus efectos secundarios extrapiramidales. Dado que los medicamentos antipsicóticos más nuevos parecen ser más fáciles de tolerar, los investigadores han comenzado a probar estos nuevos agentes en el TPB. Los autores revisan los estudios que se han estado haciendo hasta la fecha, utilizando los antipsicóticos más nuevos en el tratamiento del TPB y concluyen que los resultados son prometedores y que los nuevos medicamentos pueden ofrecer incluso algunas ventajas (p. ej. en los síntomas afectivos) que van más allá siendo igual de efectivos que los antipsicóticos tradicionales, pero sin los efectos secundarios extrapiramidales. El artículo concluye con una discusión sobre las áreas que merecen futuras investigaciones.

Palabras clave: trastorno de la personalidad borderline, antipsicóticos tradicionales, estrategia de bajas dosis de neurolépticos, antipsicóticos atípicos, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina.

Durante la última década se han aprobado cuatro medicamentos antipsicóticos para su uso en los EEUU: clozapina, risperidona, olanzapina y quetiapina. Los estudios que se realizaron para aprobar estos medicamentos han demostrado que eran efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia en pruebas de control con placebo, en las que la medicación tradicional antipsicótica, el haloperidol, era también un elemento de comparación⁽¹⁻⁴⁾. Además de demostrar la eficacia en comparación con el placebo, toda la nueva medicación mostraba efectos secundarios de trastornos del movimiento, como la distonía, el parkinsonismo, y la diskinesia tardía significativamente menores. Es interesante ver que los análisis de algunos de los estudios de las pruebas centrales han mostrado que estos medicamentos nuevos tenían un mayor alcance de

actividad comparados con los antipsicóticos tradicionales. Por ejemplo, un análisis de trayectoria de las pruebas de la olanzapina ha demostrado que los síntomas de la depresión se reducían en pacientes con esquizofrenia incluso antes de que se les controlaran estadísticamente los síntomas negativos y extrapiramidales⁽⁵⁾. Un análisis de los estudios de risperidona en Norteamérica ha enseñado que las dosis moderadas de risperidona tienen efectos beneficiosos sobre la ansiedad, la excitación y la depresión⁽⁶⁾. Un examen de los datos de la Breve Escala Psiquiátrica de Ratio (BPRS) recogidos durante el 'tratamiento de la prueba de en el último caso' con clozapina

Este artículo se ha publicado en la revista J Pract Psychiatry Behav Health 1999;5:247-255.

encontró que se reducían los síntomas negativos en comparación con la clorpromazina.

Desde su introducción todos los medicamentos antipsicóticos nuevos se han estado probando en numerosas áreas aparte de la esquizofrenia.

Desde su introducción, los nuevos medicamentos antipsicóticos se han estado probando en numerosas áreas a parte de la esquizofrenia.

En el área de los trastornos de humor, se ha descubierto que la clozapina reduce los síntomas de manía y psicosis en pacientes con trastorno bipolar refractario⁽⁸⁾. También se ha demostrado que la monoterapia de clozapina reduce los síntomas tanto de la depresión como de la psicosis en la depresión grave con características psicóticas⁽⁹⁾. Recientemente, la adición de olanzapina a la fluoxetina ha resultado en una mejora de los síntomas en el tratamiento de la depresión refractaria⁽¹⁰⁾. Los nuevos antipsicóticos se han probado en poblaciones de pacientes agresivos con más éxito que los agentes tradicionales⁽¹¹⁻¹²⁾. Entre los ancianos, se ha comprobado que la ris-peridona reduce numerosos síntomas psiquiátricos en pacientes que están en las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer, sin producir grandes niveles de efectos secundarios, ni siquiera de diskinesia tardía⁽¹³⁾. Entre los adolescentes, Findling et al.⁽¹⁴⁾ demostraron que los pacientes menores de 18 años con trastornos de la conducta habían reducido los síntomas de agresión según la Ratio de Agresión en contra de la Gente y/o la Propiedad (RAPP)⁽¹⁵⁾ en una prueba de control con placebo. En los trastornos de ansiedad, las pruebas están comenzando a examinar el potencial de los nuevos antipsicóticos en el trastorno de estrés postraumático y en el trastorno de pánico.

Ante los resultados de estos estudios en los que la nueva medicación antipsicótica ha demostrado ser significativamente mejor que el placebo y, en algunos casos, superior a los agentes tradicionales,^(1,16,17) unido a las observaciones de un mayor alcance de la eficacia en los síntomas en la esquizofrenia y los informes positivos en los trastornos de humor, trastornos de la conducta, síntomas generales en los ancianos y agresión en pacientes con

esquizofrenia, ha llegado el momento de reexaminar el papel de la medicación antipsicótica en pacientes con trastorno de la personalidad borderline (TPB). En este artículo, revisamos las características clínicas del trastorno de personalidad borderline y sus frecuentes comorbilidades, la tabulación y la revisión de la evidencia de los medicamentos antipsicóticos en el tratamiento del TPB, presentamos la experiencia racional y temprana con los nuevos medicamentos antipsicóticos y concluimos con la discusión de las perspectivas futuras.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TRASTORNO DE PERSONALIDAD BORDERLINE

El TPB tiene muchas raíces históricas tal y como describió Mack⁽¹⁸⁾. Tan pronto como hacia los años de 1940 se describieron trastornos como esquizofrenia borderline limítrofe, si se les consideraba como un tipo de esquizofrenia, según la hipótesis de Hoch y Polantin⁽¹⁹⁾ de esquizofrenia pseudoneurótica, como estados borderline según Knight⁽²⁰⁾, o como esquizofrenia borderline, término éste que utilizaron Kety et al. Para clasificar los parientes no esquizofrénicos de pacientes con esquizofrenia. Al revisar los límites de los trastornos borderline, Gunderson⁽²²⁾ exploró múltiples niveles de límites posibles que se ordenaban desde el trastorno de personalidad antisocial, hasta la esquizofrenia, los trastornos del humor y en adelante. Su artículo es conceptualmente importante puesto que plantea teóricamente muchos límites posibles para el TPB, más que sostener que tal clasificación pleiotrópica corresponde a un solo trastorno.

Alrededor de 1975, en Estados Unidos, crecía rápidamente la ola de criterios de diagnóstico descriptivos y objetivos. En ese año, Gunderson y Singer⁽²³⁾ publicaron sus ideas sobre los criterios objetivos para el TPB, una recopilación de síntomas a la vez que unas características funcionales e interpersonales. Gunderson et al. Avanzaron y transformaron estos criterios en operativos mediante un instrumento para entrevistar, la Diagnosis Interview for Borderlines (DIB) Entrevista de Diagnóstico para Borderlines (EDB)⁽²⁴⁾. Hacia 1980, con la aparición del DSM-III⁽²⁵⁾, se publicaron las características descriptivas para el trastorno del Axis II. Para entonces, el TPB se

había separado del trastorno de personalidad esquizotípica (TPS)⁽²⁶⁾ para conseguir unos diagnósticos más homogéneos. Mientras tanto, esto representaba un intento de subdividir el concepto más extenso de TPB en piezas más manejables, en la práctica, el TPB y TPS suelen ser comórbidos el 50% del tiempo.

Además de los cambios en la metodología del diagnóstico causados por el DSM-III- en particular por la introducción de unos criterios objetivos y no teóricos empezó también a aparecer una mayor comprensión del tema de la comorbilidad. Si la mayoría de los psiquiatras antes de 1980 podían haber tratado un episodio de depresión en un paciente con TPB como si fuera un fallo en los mecanismos de defensa (lo cual implicaba que el TPB era lo principal o el centro del diagnóstico), el DSM-III indicaba que los diagnósticos no tenían por qué ser jerárquicos. Así, a lo largo de los 80 hasta los 90, los pacientes con TPB también entraban en la clasificación para los diagnósticos de otras enfermedades del Axis I o el Axis II.

No hay duda de que las metodologías de diagnóstico descriptivo del DSM-III no son la única forma de examinar el TPB. De modo alternativo, Kernberg⁽²⁷⁾ en su estudio "Organización de la personalidad borderline" aclaró los antecedentes del desarrollo temprano del TPB y los trastornos de personalidad antisociales y narcisistas relacionados. Cloninger⁽²⁸⁾ ha descrito así mismo un concepto dimensional de los trastornos de personalidad que utiliza las características de búsqueda de la novedad, de evitar el peligro y la dependencia de la recompensa. Además de postular un mecanismo dimensional de examen de la personalidad y de desarrollar un cuestionario (el Cuestionario de la Personalidad Tridimensional) con el que recoger información sobre los rasgos de personalidad, Cloninger planteó la hipótesis de unas conexiones con los neurotransmisores que harían de puente para salvar el vacío entre las características del temperamento y la biología. La definición de las dimensiones permite unos tests de eficacia farmacológica más específicos (p. ej., los investigadores pueden centrar sus objetivos en las dimensiones cognitiva, afectiva e impulsiva, y no en el TPB como un todo)

Desde la aparición del DSM-III, se ha discutido sobre si algunos o todos los trastornos de la personalidad son problemas en el desarrollo de la personalidad, o si son trastornos por sí mismos lo cual deberían considerarse como enfermedades similares a los trastornos del Axis-I.

Shulz y Goldberg⁽²⁹⁾ utilizaron los criterios de Robins y Guze⁽³⁰⁾ para considerar un trastorno psiquiátrico una enfermedad (p.ej. presentación y trayectoria estereotípicas, globalidad familiar conocido, resultados de pruebas de laboratorio posibles, y una respuesta al tratamiento prede-cible). La conclusión a la que llegaron fue que existían las suficientes pruebas evidentes de globalidad familiar (de enfermedades psiquiátricas), de descubrimientos científicos, y de resultados farmacológicos positivos para considerar al TPB una enfermedad (quizá un trastorno de Axis I). Sin embargo, el TPB es claramente un trastorno de Axis II, y una explicación válida puede ser que, aunque la distinción entre los Axis I y II pueda ser arbitraria, puede también ser útil. Otros postulan que el TPB debería mejor considerarse un síndrome que es el resultado de unas dimensiones de la personalidad y que el trastorno es heterogéneo. Ambas aseveraciones son plausibles y pueden ser objeto de nuevas investigaciones empíricas. Hay que tener en cuenta que algunas enfermedades clínicamente heterogéneas resultan asociadas a un único gen.

Por tanto, al investigar el papel de los medicamentos antipsicóticos en el tratamiento del TPB, nos encontramos ante un campo con numerosos temas que hay que considerar clínicamente y experimentalmente, como son:

1. ¿Cuál es el grupo o grupos de diagnóstico que habría que juzgar dignos de estudio? ¿Habría que utilizar en los estudios criterios de entrada amplios o restringidos (p.ej. tendrían que limitarse los pacientes a aquellos que sólo tienen TPB- probablemente un grupo demasiado selectivo, pero que puede probar la eficacia de los tratamientos específicos para el trastorno- o habría que incluir a aquellos que tienen TPB acompañado de los trastornos comórbidos comunes como la distimia o la esquizotipia?).

2. ¿Cómo habrá que medir los síntomas a lo largo del tiempo?. En la discusión anterior se trataban temas.

de identificación clínica, pero no los cambios de los síntomas a lo largo del tiempo por que no se había utilizado ninguna serie de evaluación de medidas repetida específica para el TPB.

3. ¿Deberían los estudios de antipsicóticos incluir medidas de evaluación neuropsiquiátrica, tales como los tests neuropsicológicos de distracción, atención y resolución de problemas o medidas del metabolismo de la dopa-mina, de manera que se pueda estudiar la patofisiología?

4. ¿Cómo podrían tratarse los síntomas interpersonales permanentes en el contexto de una investigación sobre medicación antipsicótica? Especificando, ¿existe alguna interacción potencial entre la medicación y las intervenciones psicosociales, tal y como se ha demostrado claramente en otras enfermedades psiquiátricas?

MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA TRADICIONAL EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD BORDERLINE Y DE LOS ESTADOS COMÓRBIDOS

En esta sección, expondremos y discutiremos los estudios que han investigado el uso de la medicación antipsicótica tradicional en el tratamiento del TPB y estados comórbidos, tales como los más frecuentes el SPD y la depresión. Dado el objetivo de este artículo, nos centraremos en los estudios realizados desde la introducción de la EDB (DIB), puesto que creemos que tales estudios son más relevantes para el diagnóstico actual del TPB. Otros estudios anteriores a las estrategias de "dosis reducidas de neurolépticos" probaron la medicación antipsicótica tradicional en la esquizofrenia pseudoneurótica^(31,32), así como en el trastorno del carácter de inestabilidad emocional⁽³¹⁾, pero no está claro que estos trastornos sean directamente comparables al TPB. Describimos los estudios en orden cronológico para dar una sensación de cómo se desarrollan las ideas en este campo.

Brinkley et al.⁽³³⁾ preocupados por los principales problemas que afectan a los pacientes con TPB y por la falta de tratamientos recomendados, informaron sobre la utilidad de las dosis reducidas en los antipsicóticos tradiciona-

les en pacientes con TPB, identificados por la EDB que habían presentado una sintomatología persistente con síntomas psicóticos leves (p.ej. ilusiones o ideas de referencia). En los cinco pacientes estudiados, pudo apreciarse una reducción de síntomas y una mejora del funcionamiento. Los autores se percataron también de que los síntomas volvían cuando los pacientes no continuaban con la medicación.

Este estudio seminal engendró un crecimiento dos pasos más allá en la historia de "los neurolépticos en dosis reducidas". Leone⁽³⁴⁾ y Serban y Siegel⁽³⁵⁾ llevaron a cabo extensos estudios comparando entre sí los antipsicóticos tradicionales en pacientes con TPB identificados por la EDB. En ambos estudios, todos los pacientes demostraron una reducción tanto en los síntomas "tipo esquizotipal" como en los síntomas de ansiedad y depresión, con un puñado de diferencias observadas entre los medicamentos. Pese a que estos estudios no destacan por su eficacia, al menos demuestran que la reducción de síntomas tiene lugar en los tratamientos a corto plazo. Así también configuraron las bases preliminares para las primeras pruebas de control con placebo.

En dos trabajos realizados simultáneamente durante la primera mitad de los 80, Goldberg et al.⁽³⁶⁾ y Soloff et al.⁽³⁷⁾ demostraron que la estrategia de dosis reducidas de neurolépticos era superior al placebo en bastantes de las medidas y superior a la amitriptilina en el estudio de Soloff et al.⁽³⁷⁾. En el estudio de Goldberg et al.⁽³⁶⁾, el antipsicótico que se examinaba era el thiothixeno en una dosis de promedio de 8.7 mg al día. Aunque la Escala de Evaluación Global⁽³⁸⁾ no mostró ninguna diferencia entre los pacientes asignados con placebo o con thiothixeno, hubo grandes diferencias en la magnitud de los efectos entre el thiothixeno y el placebo en cuanto a las ilusiones, ideas de referencia y psicoticismo en la Lista de Síntomas de Hopkins 90 (Hopkins Symptom Checklist 90)⁽³⁹⁾. El estudio de Soloff et al.⁽³⁷⁾ utilizó el haloperidol en dosis que oscilaban entre 4-16 mg. al día, una dosis mayor que la utilizada en el estudio de Goldberg et al.⁽³⁶⁾, quizás por que se realizó con pacientes internos. El haloperidol era estadísticamente superior en comparación al placebo y mejor que la amitriptilina- tal vez por el empeoramiento

observado en algunos pacientes a los que se les asignó el antidepresivo.

Hymowitz et al.⁽⁴⁰⁾ continuaron en la búsqueda de la estrategia de las dosis reducidas de neurolépticos con un único estudio a ciegas con haloperidol. Aunque el principal descubrimiento del grupo fue la reducción de los síntomas cuando se utilizaba el haloperidol, también se dieron cuenta de la falta de aceptación general del tratamiento después de la fase aguda. Este descubrimiento fue el presagio de los problemas que iban a venir.

Cowdry y Gardner⁽⁴¹⁾ evaluaron el estado de la farma-coterapia del TPB a mitad de los 80 y decidieron investigar la especificidad de la medicación trazando un elaborado diseño de paso de control con placebo utilizando trifluoperacina, carbamacepina, alprazolam y tranilci-promina. Muchas de las partes de este estudio, como la reducción de la impulsividad durante el tratamiento con carbamacepina son bien conocidas. Con respecto a la fase de dosis reducidas de neurolépticos, muchos de los pacientes (5 de 10 completaron la prueba) fueron incapaces de tolerar el tratamiento y no hubo diferencia con el placebo en el análisis del intento de tratamiento. Un examen más a fondo de los resultados del estudio, una mejora en aquellos pacientes que pudieron tolerar el tratamiento. Los autores apreciaron que esos pacientes habían disminuido los índices de ansiedad y de suicidio.

Soloff et al.⁽⁴²⁾ ampliaron su trabajo sobre el TPB probando de nuevo el haloperidol y un placebo: de cualquier modo, la medicación antidepresiva de comparación era la fenelcina. En este estudio, el haloperidol no fue estadísticamente superior al placebo- descubrimiento que dañó seriamente el interés en la estrategia de dosis reducidas de neurolépticos, especialmente en conjunción con los informes de utilidad y aceptabilidad de la fluoxetina^(43- 47).

Hay que nombrar dos estudios finales para cerrar esencialmente el estudio de investigación sobre la medicación antipsicótica tradicional. Teicher et al.⁽⁴⁸⁾ informaron con gran entusiasmo de las mejoras de los pacientes con TPB cuando utilizaban tioridacina en un estudio de calificación abierta. Con el razonamiento de que la tioridacina tendría menos efectos secundarios, se puso en tratamiento a 11 pacientes con buenos resultados en distintas esferas.

Se redujo las puntuaciones totales del BPRS y el HSCL-90 así como las puntuaciones de estimación clínica de las EDB. Resulta interesante que se redujera la "sensibilidad interpersonal", según la evaluación del HSCL-90, lo cual sugería un mayor potencial para los antipsicóticos. Es importante la proposición teórica de los autores sobre las posibles ventajas que podrían ofrecer los antipsicóticos de "menor potencia".

Por último, Kutcher et al.⁽⁴⁹⁾ examinaron el potencial de flupentixol en 13 pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Como en muchos de los estudios revisados anteriormente, dosis reducidas de flupentixol (3 mg) consiguieron una reducción de los síntomas en los pacientes estudiados. Resulta interesante que, como en el estudio de Teicher et al., la mejora se comprobó dentro de un extenso dominio de sintomatología.

Con la llegada de los medicamentos antipsicóticos nuevos o atípicos, se acaban las revisiones serias de los antipsicóticos tradicionales. No obstante, ¿qué es lo que podemos aprender de estas series de estudios realizados durante los últimos 20 años que pueda favorecer las bases para analizar el potencial de las nuevas medicinas?

Con la llegada de los medicamentos antipsicóticos nuevos o atípicos, se acaban las revisiones serias de los antipsicóticos tradicionales.

Las creencias más comunes sobre las estrategias de dosis reducidas de neurolépticos de las últimas dos décadas son

- 1) que tienen impacto en un grupo de síntomas indicativos esquizotipales y
- 2) que los medicamentos se toleran muy poco.

Se puede observar que se han realizado muy pocas pruebas a largo plazo de estas estrategias, con lo que se desconoce su eficacia y su seguridad a largo plazo. Hay también quienes señalan un subgrupo de estudios^(41,42) que no consiguieron ningún resultado positivo, y que cuestionan si los antipsicóticos tradicionales tienen alguna efectividad.

De este modo, los investigadores que se ocupan del estudio de los medicamentos nuevos o atípicos en el TPB

necesitan plantearse preguntas fundamentales sobre cuáles son los síntomas que realmente cambian cuando se compara la medicación activa con el placebo y cuál es el porcentaje de riesgo/beneficio y la duración del efecto de los medicamentos antipsicóticos.

¿ES LA MEDICACIÓN ATÍPICA ANTIPSICÓTICA UN NUEVO TRATAMIENTO PARA EL TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD BORDERLINE?

Los nuevos medicamentos antipsicóticos se diferencian de los antipsicóticos tradicionales en aspectos que pueden ser muy importantes para pacientes con TPB con o sin características comórbidas. Primero, la nueva medicación produce un efecto antipsicótico con muy poca o ninguna activación de efectos secundarios, propiedad ésta que plantea el problema de aceptabilidad que surge con los medicamentos antiguos. Segundo, está comprobado que los nuevos medicamentos antipsicóticos tratan un conjunto de síntomas más amplio en pacientes con esquizofrenia-ales como la depresión^(6,17) y los síntomas negativos^(1,6,17). Unos estudios recientes han mostrado también alguna reducción en los síntomas cognitivos^(50,51) que puede ser un efecto útil para los pacientes con TPB⁽⁵²⁾. Además de la esquizofrenia, la olanzapina ha demostrado su efectividad en la manía⁽⁵³⁾, y la monoterapia de clozapina comporta reducción de síntomas en pacientes con depresión grave y con rasgos psicóticos⁽⁹⁾. Con respecto a los síntomas de la depresión, los nuevos medicamentos antipsicóticos bloquean los receptores 5HT_{2A}, propiedad que comparten con algunos antidepresivos.

Clozapina

La primera, o atípica medicación antipsicótica que estuvo disponible fue la clozapina, un compuesto introducido en los Estados Unidos en 1989 para pacientes con esquizofrenia que tenían psicosis persistente, intolerancia a los antipsicóticos tradicionales o diskinesia tardía grave (DT). La utilización de la clozapina se limitaba al tratamiento-refractario de

esquizofrenia dado el riesgo de agranulocitosis (1%), aunque hay informes que muestran su utilidad en el tratamiento-refractario de manía⁽⁸⁾. El TPB, especialmente cuando es comórbido con trastornos del Axis I, puede producir una patología considerable y puede llegar a largos períodos de hospitalización. Para evaluar el potencial de la clozapina, Frankenburg et al.⁽⁵⁵⁾ describieron una prueba de calificación abierta de clozapina utilizando los porcentajes de la Breve Escala Psiquiátrica de Porcentaje (BPRS). Percibieron unas reducciones sustanciales en los porcentajes de síntomas del BPRS y observaron que la droga era bien tolerada.

Un informe italiano reciente también describió un resultado favorable en los pacientes con TPB tratados con clozapina (dosis entre 25-100 mg/día)⁽⁵⁶⁾. El grupo experimentó una reducción de los síntomas similar a la que observaron Frankenburg et al.⁽⁵⁵⁾ y descubrieron que la medicación era bien tolerada. Además de la reducción de los síntomas "tipo-psicóticos", también se redujeron los comportamientos impulsivos y los síntomas afectivos.

Estos estudios no traerán consigo el uso de la clozapina en el tratamiento rutinario del TPB; sin embargo, señalan la eficacia posible de la clozapina en un grupo de pacientes muy enfermos. Es posible que la clozapina pueda ser considerada para encuadres en los que se ocupan de pacientes altamente sintomáticos que son refractarios a otros tratamientos.

La nueva medicación antipsicótica se diferencia de los antipsicóticos tradicionales en aspectos que pueden ser muy importantes para pacientes con TPB

Risperidona

La risperidona fue el segundo de los nuevos medicamentos antipsicóticos en introducirse. Se ha demostrado que es superior al placebo en el tratamiento de la esquizofrenia y que con 6mg/día es superior estadísticamente al haloperidol. El compuesto no es por lo general sedante, puede tomarse una vez al día y no requiere una monitorización especial. Ahora están comenzando a aparecer las pruebas y experiencias descriptivas con risperidona en el TPB.

Szighety y Shulz⁽⁵⁷⁾ publicaron el informe de un caso que describía a una mujer con TPB y síntomas de depresión a quien no le había funcionado el tratamiento con un SSRI (fluvoxamina). Desde el momento en que esta paciente tomó risperidona con buenos resultados, se sugirió su utilización en el TPB con síntomas depresivos comórbidos. No se observaron efectos de enfermedad al combinar la risperidona con un SSRI.

Kujawa et al.⁽⁵⁸⁾ informaron sobre un análisis tipo gráfico de revisión de pacientes diagnosticados con TPB y, en muchos casos, con enfermedades comórbidas, a quienes se les prescribió una medicación antipsicótica atípica. Los gráficos de todos estos pacientes se revisaron utilizando una herramienta de evaluación estructurada, designada previamente antes de la inspección de ninguno de los gráficos. Se trató a los pacientes con risperidona, clozapina u olanzapina. El resultado en general fue muy bueno, según los promedios GAF⁽⁵⁹⁾ (todos los pacientes recibieron promedios GAF contemporáneos en el Mood Program) con el 22.6% de mejorías. Las notas extraídas de los gráficos incluían comentarios tales como "puedo hacer planes y contar conmigo mismo" y "¿es así como se siente la gente normal?". Teniendo en cuenta que la revisión de estos gráficos no fue obviamente a ciegas, cualquier conclusión debe medirse bajo ese prisma, no obstante, la revisión del gráfico ilustra que los facultativos en un centro médico académico están utilizando los nuevos medicamentos antipsicóticos para tratar a sus pacientes con síntomas de TPB, que los nuevos antipsicóticos son seguros en sí mismos o combinados con otros medicamentos y que se ha observado su utilidad más allá de la mera reducción de los síntomas psicóticos, según se apunta en los comentarios anteriores.

Schulz et al.⁽⁶⁰⁾ presentaron un informe preliminar de una prueba doblemente a ciegas con placebo de risperidona en pacientes diagnosticados con TPB utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para diagnósticos DSM-III-R de trastornos de personalidad (SCID-II)⁽⁶¹⁾. Los pacientes comenzaban con dosis bajas (1 mg de risperidona o placebo) valoradas ascendentemente durante 4 semanas hasta una dosis media de 2.5 mg al día. La dosis al final de las primeras 4 semanas se mantuvo constante

hasta el final de las 4 semanas del estudio. Las escalas de porcentajes de síntomas se llevaron a cabo a ciegas. Estas incluían escalas de autoevaluación (p. ej. la HSCL-90 y la Escala de Impulsividad de Barrat⁽⁶²⁾) así como también los porcentajes de entrevistas-clínicas (p.ej BPRS, el cuestionario modificado de entrevistas para borderlines, SIB⁽⁶³⁾). La respuesta sustancial de todas las escalas globales se observó en aquellos pacientes a los que se les administró risperidona; no obstante, los pacientes a los que se les administró un placebo también mejoraron, con lo que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El examen de las áreas de síntomas en las que los pacientes tratados con risperidona se distinguían de las del grupo de placebo incluían las clasificadas según el HSLC-90 paranoia, psicoticismo, sensibilidad interpersonal, y ansiedad fóbica. Los autores comentaron que tal vez una prueba corta (8 semanas) en un marco estructurado y psicoeducacional podría haber contribuido a los resultados que ofrecían una mejora en ambos grupos. Mientras los medicamentos antipsicóticos tradicionales se caracterizaban por síntomas extrapiramidales (EPS), hay que resaltar que los promedios de EPS (según la escala de Simson-Angus) fueron los mismos en la risperidona y el placebo. Por encima de todo la aceptabilidad del tratamiento fue elevada con un 75 % de pacientes que completaron el estudio (no hubo diferencias entre los promedios de finalización entre los grupos de placebo o de risperidona). Los investigadores observaron también la importancia de llevar a cabo las pruebas con control de placebo una vez están aclarados la seguridad y las dosis estratégicas del tratamiento.

Siever et al.⁽⁶⁵⁾ han probado la risperidona en grupos de pacientes con SPD en el Bronx VA. Teniendo en cuenta el interés a largo plazo de este grupo en la biología del SPD- en especial de sus similitudes y diferencias con la esquizofrenia- resultaba natural la investigación del uso de los nuevos antipsicóticos en SPD. Los resultados preliminares presentados en el encuentro anual APA (APA Annual Meeting) fueron positivos en este grupo de pacientes.

Olanzapina

La olanzapina fue el segundo antipsicótico de prime-

ra línea en introducirse. Los estudios fundamentales demostraron que era significativamente mejor que el placebo; en un estudio internacional de muchos centros se demostró que era mejor que el haloperidol⁽¹⁷⁾. Análisis posteriores de promedios de depresión indicaron un impacto estadísticamente significativo en los síntomas de depresión de pacientes con esquizofrenia⁽⁵⁾. Además, en tests de olanzapina versus placebo en pacientes con trastorno bipolar, Tohen et al.⁽⁵³⁾ descubrieron que la olanzapina tenía muchas más ventajas en el tratamiento de los síntomas maníacos. Dada su eficacia demostrada para la psicosis y la depresión en la esquizofrenia, así como su potencial de propiedades anti-maníacas y sus promedios de EPS a nivel placebo, la olanzapina es un buen candidato para resultar de utilidad en pacientes con TPB y SPD. Más abajo describimos dos pruebas que hasta la fecha se han comenzado.

Camlin et al.⁽⁶⁶⁾ presentaron una serie de casos de calificación abierta de tratamiento con olanzapina en pacientes con TPB, a los que también se les había diagnosticado como dístimicos. Los investigadores decidieron probar este grupo comórbido por que creían que estaban más cercanos a la población clínica habitual y que sería una muestra apropiada en la que probar si la olanzapina era útil para el tratamiento de los síntomas de la depresión en este grupo de pacientes. En este estudio de 8 semanas participaron once pacientes dístimicos con TPB. Durante las primeras 4 semanas de tratamiento se empleó una dosis flexible, y en las 4 últimas la dosis fue constante. Los pacientes dístimicos con TPB presentaron un descenso estadísticamente significativo en los porcentajes según el HSCL-90 (reducción en todas las subescalas), el BPRS y también las escalas de impulsividad de Barrat. Tal y como se creía, se reducía la depresión según las medidas del BPRS y del HSCL-90. Con una dosis media de 7.72 mg/día durante las últimas 4 semanas del estudio, la olanzapina era bien tolerada- no se observaron efectos secundarios de trastornos del movimiento- y la mayoría de pacientes (9 de 11) continuaron con el tratamiento de olanzapina. Los autores observaron que el diseño poco controlado de ese estudio limitaba las conclusiones en lo concerniente a la eficacia, pero se mantuvieron en que este

estudio piloto indicaba la posible eficacia de la olanzapina para el grupo de pacientes dístimicos con TPB y que los medicamentos se toleraban bien.

Keshavan (comunicación personal) también ha estado probando la olanzapina en pacientes con SPD en el Western Psychiatric Institute and Clinic (Universidad de Pittsburgh). Los primeros resultados mostraron un éxito en la reducción de síntomas según la valoración del BPRS y las puntuaciones de esquizotipia. Para los 6 pacientes que se trataron, la dosis media de olanzapina fue aproximadamente de 6 mg/día. Es relevante que todos los pacientes toleraron la medicación. Estos descubrimientos apoyan el informe de calificación abierta de Camlin et al.⁽⁶⁶⁾ expuesto más arriba.

Quetiapina

El tercer antipsicótico de primera línea en introducirse en los Estados Unidos fue la quetiapina. La quetiapina se había mostrado superior al placebo en el tratamiento de la esquizofrenia en dos estudios fundamentales^(4,68). Los porcentajes de EPS con quetiapina estaban al mismo nivel o por debajo de los del placebo en cualquiera de las dosis probadas -no aumento de EPS con aumento de las dosis- y no hay aumentos de prolactina. Dadas la eficacia probada y su falta de EPS, la quetiapina es un buen candidato para poder realizar pruebas en TPB, que hoy en día ya han comenzado⁽⁶⁹⁾. En el estudio de quetiapina que proponemos⁽⁶⁹⁾, las mediciones neuropsicológicas se valorarán al principio y al final del estudio para dirigir la observaciones clínica de que los pacientes se sientan más "organizados" mientras toman antipsicóticos atípicos.

CONCLUSIONES

Hace dos décadas, Brinkley et al.⁽³³⁾ describieron el éxito de una estrategia de neurolépticos en dosis bajas para pacientes con TPB, identificados por la EDB que habían presentado durante como mínimo 2 años unos síntomas psicóticos leves (p.ej. ilusiones o ideas de referencia). A lo largo de los 15 años siguientes, esta estrategia se repitió en pruebas con dos antipsicóticos tradicionales^(34,35), sólo contra placebo⁽³⁶⁾, contra placebo y amitriptilina⁽³⁷⁾, contra placebo y MAOI⁽⁴²⁾, y contra carbamazepina, MAOI y

alprazolam en un diseño cruzado muy elaborado⁽⁴¹⁾. En este artículo se han revisado este y otros estudios. Nuestra conclusión es que la estrategia de neurolépticos en dosis reducidas es efectiva, pero difícil de tolerar. El examen de la respuesta de síntomas muestra que se ayuda a los síntomas psicóticos leves, pero que también debe verse la reducción de síntomas en otras categorías, tales como los síntomas de fobia, de ansiedad o de obsesión⁽³⁶⁾. No obstante, hacia mediados de los 90, la investigación sobre la estrategia de neurolépticos en dosis bajas sufrió una interrupción por causa de la intolerabilidad de los medicamentos antipsicóticos tradicionales y el desarrollo de alternativas más seguras y bien toleradas, tales como la fluoxetina⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

En pruebas a corto plazo de risperidona y olanzapina, se reducían los síntomas según las escalas de porcentajes, y ambos medicamentos eran bien tolerados. Las pruebas en pacientes que sufrían de esquizofrenia indicaban que la quetiapina podía también ser prometedora para pacientes con TPB.

Los nuevos medicamentos antipsicóticos ofrecen una visión fresca hacia la farmacoterapia para el TPB, incluyendo el TPB que sea comórbido con trastornos de humor u otras enfermedades del Axis II. En este artículo hemos revisado los inicios de la investigación en éste área. Los resultados se muestran alentadores en pruebas a corto plazo de risperidona y olanzapina, se redujeron los síntomas según las escalas de porcentaje y ambas medicaciones fueron bien toleradas. Las pruebas en pacientes que sufrían de esquizofrenia indicaron que la quetiapina también podría ser prometedora para pacientes con TPB. Cabe interrogarse, sin embargo, si los nuevos medicamentos antipsicóticos son potencialmente útiles por que son similares a los medicamentos antipsicóticos tradicionales, pero con menos efectos secundarios, o si tienen algo más que ofrecer.

Está claro que la nueva medicación es tan efectiva, si no más, que los medicamentos antipsicóticos tradicionales a la hora de reducir la psicosis y al hacerlo sin producir EPS en unas dosis parecidas a las adecuadas para probar

en el TP. En muchos casos eso se puede considerar como suficiente. Pero los nuevos medicamentos tienen otras características que les hacen mejores que los antipsicóticos tradicionales sin EPS.

Todos los nuevos medicamentos antipsicóticos bloquean el receptor 5HT_{2A} y su afinidad para este receptor es mayor que su capacidad de bloqueo-de-receptor DA (54). El bloqueo del receptor 5HT_{2A} se asocia con la actividad antidepresiva, tal y como se ve con los antidepresivos trazodona y nefazadona, que tienen en el bloqueo del 5HT_{2A} su principal actividad. No se sabe si este bloqueo del 5HT_{2A} es el mecanismo del efecto antidepresivo que se observa en los pacientes con esquizofrenia tratados con las nuevas drogas, pero parece una hipótesis razonable. Si los nuevos medicamentos antipsicóticos pueden realmente mejorar los síntomas de la depresión, serían ya más beneficiosos que los antipsicóticos tradicionales sin EPS.

En dos estudios realizados en la Universidad de Case Western Reserve^(60,66), se observó un descenso en la subescala de "sensibilidad interpersonal" según los promedios del HSCL-90. Esta escala pide a los pacientes que califiquen propuestas tales como "sentirse muy inseguro con los demás". Aunque un nivel elevado de esta sensibilidad interpersonal puede deberse a muchos factores, puede ser el resultado de la inhibición de prepulso (prepulse) defectuoso. (La inhibición del prepulso es el fenómeno de un estímulo que reduce la respuesta del cerebro a un segundo estímulo que sigue poco después al primero). Se cree que la inhibición del prepulso defectuoso es parte del fenómeno clínicamente observado de incapacidad para moderar la estimulación sensorial⁽⁷⁰⁾. El fenómeno puede demostrarse utilizando pulsos auditivos y midiendo los potenciales evocados. Este fenómeno está correlacionado con la dimensión de la personalidad en individuos normales - es interesante que los individuos "propensos a la psicosis" tengan una tendencia hacia una apertura sensitivomotora (sensomoting) reducida⁽⁷¹⁾. En ratas tratadas con ketamina, estado que altera la inhibición del prepulso, la clozapina, la quetiapina y la clorpromazina combaten el efecto de la ketamina, no así el haloperidol⁽⁷²⁾. De nuevo, si el normalizar la inhibición del prepulso es una característica de los nuevos antipsicóticos y la inhibición del prepulso o la

sobrecarga sensitiva forma parte del TPB, entonces, los nuevos antipsicóticos pueden ofrecer más que las drogas anteriores.

De modo más especulativo, varios estudios han demostrado que ciertos aléiles D4 se pueden asociar con la "búsqueda de novedad"^(73,74), un fenómeno de búsqueda de estímulos que puede estar relacionado a los síntomas del TPB de impulsividad e inestabilidad interpersonal. Los nuevos antipsicóticos- especialmente la clozapina- tienen una capacidad de bloquear los receptores D4 mucho mayor que los antipsicóticos tradicionales. Partiendo de los razonamientos anteriores, si los nuevos medicamentos logran reducir la búsqueda de novedad poco positiva, pueden tener ventajas verdaderas frente a los tratamientos actuales.

¿Cuáles son los siguientes pasos lógicos a seguir? Lo primero de la agenda son los estudios para investigar la eficacia, no obstante, esto no es un proyecto pequeño, dado que las respuestas "placebo" han jugado un papel enigmático en los estudios del TPB en el pasado. Así también, no se conoce cuál es la duración óptima de una prueba para comprobar la medicación antipsicótica. Unas pruebas más largas podrían separar la droga activa del placebo, si el cambio de placebo es de corta duración, pero no si no se mantiene el efecto de la droga.

La cuestión de incluir los criterios para los estudios de la eficacia supondrá un debate polémico. Algunos investigadores abogarán por hacer las pruebas sólo con pacientes con un TPB perfectamente definido sin comorbidad, para estudiar el trastorno sin complicaciones. Otros discutirán con igual ímpetu que es más lógico probar con pacientes con TPB y otros estados comórbidos - como distimia, depresión grave y otros trastornos del Axis III-pues esos pacientes son más generalizables para la práctica cotidiana.

Con unos medicamentos más seguros y mejor tolerados, lo más probable es que sigan apareciendo estudios sobre el TPB. No obstante, las evaluaciones constantes utilizadas en estos estudios continúan siendo escalas que se han tomado prestadas de pruebas anteriores para la depresión y la esquizofrenia (p.ej. BPRS) o escalas que evalúan problemas específicos asociados al TPB (p.ej.

Barrat, Buss-Durkee). Los investigadores que se dedican a las pruebas del TPB necesitan dar un paso hacia delante con nuevas medidas de evaluación diseñadas para el TPB que capten todas sus facetas sintomáticas e interpersonales⁽⁷⁵⁾.

Los especialistas también quieren conocer sobre el contexto piscosociológico del tratamiento en el que se prueban las nuevas medicinas, y recibir las recomendaciones sobre una aproximación totalitaria. Dado que se han estado llevando a cabo todas estas investigaciones empíricas de aproximaciones psicosociales al TPB, tales como el DBT⁽⁷⁶⁾, ya son posibles las pruebas sofisticadas que combinan y comparan los tratamientos psicosociales y con medicación.

Los investigadores que se dedican a las pruebas del TPB necesitan dar un paso hacia delante con nuevas medidas de evaluación diseñadas para el TPB que capten todas sus facetas sintomáticas e interpersonales

En resumen, la introducción de los nuevos medicamentos antipsicóticos ha llevado a realizar pruebas en otros trastornos a parte de la esquizofrenia, entre ellos el TPB. En este artículo hemos revisado los estudios de los antipsicóticos tradicionales llegando a la conclusión de que están en el final. Los nuevos antipsicóticos son tan efectivos o superiores a los anteriores medicamentos tradicionales y causan mínimos o no causan EPS. El trabajo piloto con la nueva medicación resulta prometedor, pero también ha sido estímulo de nuevas preguntas más que hemos reflejado en esta última sección. La capacidad de encontrar nuevos y más avanzados tratamientos para todos los pacientes con TPB que sufren es sustancialmente también una iniciativa para un futuro prometedor.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Kane J, Hongfeld G, Singer J, Meitzer H, Clozapine for the treatment resistant schizophrenia, A double-blind comparison with chlorpromazine, Arch Gen Psychiatry 1988;45:789-96
- 2- Marder SR, Melbach RC, Risperidone in the treatment of schizophrenia, Am J Psychiatry 1994;151:825-35
- 3- Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Saterlee W, Sanger T, Hamilton S, Olanzapine versus placebo and haloperidol, Acute phase results of the North American double-blind diazepam trial, Neuropsychopharmacology 1996;14:111-23
- 4- Arvanitis LA, Miller BG, and the Seroquel Trial 13 Study Group Multiple fixed of 'seroquel' quetiapine in patients with acute exacerbation of schizophrenia, A comparison with haloperidol and placebo Biol Psychiatry 1997;42:233-46
- 5- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME, Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol, Arch Gen Psychiatry 1998;55:250-8
- 6- Marder SR, Davis JM, Chouinard G, The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials, J Clin Psychiatry 1997;58:536-46
- 7- Overall JE, Gorham DR, The brief psychiatric rating scale, Psychol Rep 1962;10:779-812
- 8- Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, et al, Clozapine for treatment refractory mania, Am J Psychiatry 1996;153:759-64
- 9- Ranjan R, Meitzer HY, Acute and long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression, Biol Psychiatry 1996;40:253-8
- 10- Tollefson GD, Shelton R, Mauricio T et al, The study of olanzapine combined with fluoxetine in patients with treatment-resistant major depressive disorder without psychotic features, American College of Neuropsychopharmacology 37th Annual Meeting, December 14-18, 1998
- 11 - Volavka J, Zito JM, Vitrail J, Czobor P, Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia, i Clin Psychopharmacol 1993;13:287-9
- 12- Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, Lee S, Torigoe F, Schultz SC, Violence and schizophrenia, Clozapine as a specific antiaggressive agent, Bull Am Acad Psychiatry Law 1995;23:607-11
- 13- Brecher M, Jeste D, Okamoto A, Napolitano J, Kane JM, Low frequency for tardive dyskinesia in elderly patients with dementia exposed to risperidone for up to one year, Am College of Neuropsychopharmacology 37th Annual Meeting, December 14-18,1998
- 14- Finding R, McNamara NK, Branicky LA, et al, Conduct disorder in children treated with risperidone, American College of Neuropsychopharmacology 37th Annual Meeting, December 14-18,1998
- 15- Kempf JP, Devane CL, Levin GM, Jarecke R, Miller RL, Treatment of an aggressive children with clonidine, Results of an open pilot study, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993;32:577-81
- 16- Davis JM, Janicak PG, Risperidone: A new novel (and better,;) antipsychotic, Psychiatric Annals 1996;26:78-87
- 17- Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV et al, Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders, Results of an international collaborative trial, Am J Psychiatry 1997;154:457-65
- 18- Mack JE, Bordeline states: An historical perspective, In: Mack JE, ed Bordeline states in psychiatry, New York, Grune & Stratton, 1975:1-27
- 19- Hocn P Polatin P, The diagnosis of pseudoneurotic schizophrenia, Psychiatry Q 1949;23:248-76
- 20- Knight R, Bordeline states, Bull Menninger Clin 1953;17:1-12
- 21- Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobson B, Mental illness in the biological and adoptive families of adoptive individuals who have become schizophrenic: A preliminary report based on psychiatric interviews, In Fieve RR, Rosenthal D, Brill H eds Genetic research in psychiatry, Baltimore Hohns Hopkins University Press 1975:147-65
- 22- Gunderson JG, The relatedness of bordeline and schizophrenic disorders, Schizophr Bull 1979;5: 132-1
- 23- Gunderson JG,Singer MT, Denning bordeline patients, An overview, Am J Psychiatry 1975;132:1
- 24- Gunderson JG, Kolb JE, Austin V, The diagnostic interview for bordeline patients, Am J Psychiatry 1981;138:896-903
- 25- American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd Edition, Washington DC, American Psychiatric Association: 1980
- 26- Spitzer R, Endicott J, Gibbon M, Crossing the bordeline into bordeline personality and bordeline schizophrenia, Arch Gen Psychiatry 1979;36:17-24
- 27- Kernberg O, Bordeline personality organization, J Am Psychoanal Assoc 1967;15:641-85
- 28- Cloninger CR, A systematic method for clinical description and classification of personality variants, Arch Gen Psychiatry 1987;44:573-88
- 29- Schulz SC, Goldberg SC, Is bordeline personality and illness,; Psychopharmacol Bull 1984;20:554-60
- 30- Robins E, Guze S, Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia, Am J Psychiatry 1970;126:983-7
- 31 - Klein DF, Psychiatric diagnosis and typology of clinical drug effects, Psychopharmacology 1968;13:259-86
- 32- Hedberg DC, Hauch JH, Glueck BC, Tranlycypromine-trifluoperazine combinatin in the treatment of schizophrenia, Am J Psychiatry 1971;127:1141-6
- 33- Brinkley JR, Beitman BD, Friedel RO, Low-dese neuroleptic regiments in the treatment of bordeline patients, Arch Gen Psychiatry 1979;36:319-26
- 34- Leone NF, Response of bordeline patients to loxapine and chlorpromazine, J Clin Psychiatry 1982;43:148-50
- 35- Serban G, Seigel S, Response of bordeline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol, Am J Psychiatry 1984;141:1455-8

- 36- Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO, Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo, *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:680-6
- 37- Soloff PH, George A, Nathan RS, Schultz PM, Ulrich RF, Perel J Progress in pharmacotherapy of borderline disorders, *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:691-7
- 38- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, et al The Global Assessment Scale, A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance, *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71
- 39-Derogatis LR, Lipman RS, Covi L, SCL-90, An outpatient psychiatric rating scale: Preliminary report, *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28
- 40- Hymowitz P, Frances A, Jacobsberg LB, Sickles M, Hoyt R, Neuroleptic treatment of schizotypal personality disorders, *Compr Psychiatry* 1986;27:267-75
- 41- Cowdry RW, Gardner DL, Pharmacotherapy of borderline personality disorder, Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranlycypromine, *Arch Gen Psychiatry* 1988,45:111-9
- 42- Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF, Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder, *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377-85
- 43- Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF, A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients, *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:116-20
- 44- Markovitz PJ, Calabrese JR, Schultz SC, Meltzer HY, Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders, *Am J Psychiatry* 1991;148:1064-7
- 45- Norden MJ, Fluoxetine in borderline personality disorder, *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:885-93
- 46- Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, et al, Effects of fluoxetine in anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder, *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:23-9
- 47- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects, *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:: 1801-8
- 48- Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, Gunter PA, Schatzberg AF, Cole JO, Open assessment of the safety and efficacy personality disorder, *Psychopharmacol Bull* 1989;25:535-49
- 49- Katchner S, Papatheodorou G, Reitter S, Gardner D, The successful pharmacological treatment of adolescents and young adults with borderline personality disorder, A preliminary open trial of flupenthixol *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:113-8
- 50- Hagger C, Buckev P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY, Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment: Refractory schizophrenic patients receiving clozapine, *Biol Psychiatry* 1993;34:702-12
- 51- Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, et al Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia, *Am J Psychiatry* 1997;154:799-804
- 52- O'Leary KM, Cowdry RW, Neuropsychological testing results in borderline personality disorder, In: Silk KR ed Biological and neurobehavioral studies of borderline personality disorder, Washington DC, American Psychiatric Press: 1994;109-25
- 53- Tohen M, Jacobs T, Gannon KS et al, Antimanic effect and cognitive improvement in bipolar (patients treated with olanzapine, American College of Neuropsychopharmacology 37th Annual Meeting, December 14-18, 1998, pag 305
- 54- Roth BL, Berry SA, Kroeze WK, Willins DL, Kristiansen K, Serotonin 5HT2A receptors: Molecular biology and mechanisms of regulation, *Critical reviews in Neurobiology* 1998;12:319-38
- 55- Frankenburg FR, Zanarini MC, Clozapine treatment of borderline patients: A preliminary study, *Compr Psychiatry* 1993;34:402-5
- 56- Benedetti F, Sforcini L, Colombo C, Maffei C, Smeraldi E, Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder, *J Clin Psychiatry* 1998;59:103-7
- 57- Szigethy EM, Schulz SC, Risperidone in co-morbid personality disorder and dysthymia, *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:326-7
- 58- Kujawa MJ, Berry SA, Camlin KL, Schulz SC, Atypical antipsychotic treatment of BPD, American Psychiatric Association, Annual Meeting May 30-June 4, 1998, page 89
- 59-American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition, revised, Washington DC, American Psychiatric Association, 1987:12
- 60-Schulz SC, Camlin KL, Berry S, Friedman L, Risperidone for borderline personality disorder, A double-blind study, American College of Neuropsychopharmacology, 37th Annual Meeting, December 14-18, 1998, p252
- 61- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB, Structured clinical interview for DSM-III-R Axis II disordersSCID-II, Washington DC, American Psychiatric Press: 1990
- 62- Barratt EL, Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety, *Psychol Rep* 1965;16:547-54
- 63- Baron M, Asnis L, Gruen R, Schedule of interviewing schizotypal personalities: A diagnostic interview for schizotypal features, *Psychiatry Res* 1981;4:213-28
- 64- Simpson GM, Angus JWS, A rating scale for extrapyramidal side effects, *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-9
- 65- Siever LJ, Novel antipsychotics in personality disorders, American Psychiatric Association, Annual Meeting, May 30-June 4, 1998
- 66-Camlin KL, Berry SA, Whyte EM, Jesberger JA, Schultz SC, Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia, *Schizophr Res* 1999;36:273
- 67- Buss AH, Durkee A, An inventory for assessing different kinds of hostility, *J Consult Psychol* 1957;21:343-9
- 68- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG, Quetiapine in patients with schizophrenia: A high and low-dose double-blind comparison

with placebo, Arch Gen Psychiatry 1997;54:549-57

69- Schultz SC, Camlin KL, Hrouda D, Hagger C, Jesberger J, Quetiapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder IRB approved protocol at Case Western Reserve University and University Hospitals of Cleveland, 1989

70- Braff DL, Geyer MA, Sensorimotor gating and the neurobiology of schizophrenia: Human and animal model studies, In: Schulz SC, Tamming CA, Schizophrenia: Scientific progress, New York: Oxford University Press: 1989:124-36

71- Swerdlow NR, Filio D, Geyer MA, Braff DL, "Normal" personality correlates of sensorimotor, cognitive and visuospatial gating, Biol Psychiatry 1995;37:286-99

72- Swerdlow NR, Bakshi V, Walker M, Taaid N, Geyer MA, Seroquel clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats, Psychopharmacology 1998;140:75-80

73- Benjamin L, Li L, Patterson C, Greenberg B, Murphy D, Hamer D, Population and familial association between the D4 dopamine receptor and measures of novelty seeking, Nat Genet 1996; 12:11-5

74- Ebstein R, Novick O, Umansky R et al, D4DR exon III polymorphism associated with the personality trait of novelty seeking in normal human volunteers, Nat Genet 1996;12:78-80

75- Endicott J, Shea MT, Measurement of change in personality disorders Psychopharmacol Bull 1989;25:572-77,76 Linehan MM, Tutek DA, Hears HL, Armstrong HE, Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients, Am J Psychiatry 1994;151:1771-6