

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD

Enrique Chávez-León*, Bernardo Ng**, Martha Patricia Ontiveros-Uribe***

SUMMARY

Temperament and character are terms utilized to delineate the participation of biologic and psychosocial factors in the development of normal and disordered personality. At times, biological factors, and in others rearing, education, psychological and social events at an early age are the main determinants.

The American Psychiatric Association describes Borderline Personality Disorder (BPD) as characterized by a pattern of interpersonal, self-image and affective instability, as well as notable impulsivity. In this disorder, temperament as an inherited factor plays an important role, as demonstrated by familial studies in which the disorder is more frequently present in the families of probands than non-probands. Other disorders where impulsivity is an outstanding feature, such as antisocial personality disorder and substance abuse, are also frequent in first degree relatives of patients with BPD.

Psychological factors, such as sexual abuse during childhood, are particularly high in this disorder. This is believed to generate features such as emotional instability, distrust, and dissociative states. From this point of view, it is possible that BPD is a form of "adaptation" not only psychological and behavioral, but also biological. Changes in the volume of the amygdala and hippocampus have been described in the brain of women abused during childhood, and those with BPD.

BPD is frequently present in clinical practice, either or not associated to other psychiatric disorders; it can be found anywhere from 11 to 40.4% according to the setting studied. This incidence is even higher in patients with multiple suicide attempts.

The term "borderline" was established when this pathological condition was conceptualized to originate between neurosis and psychosis. However, current understanding of personality is better explained with a psychobiological model based on various dimensions. There is one related to schizophrenia (cognitive-perceptual organization dimension) and others related to mood disorders (mood regulation dimension), impulse control (impulsivity-aggression dimension), and anxiety disorders (anxiety-inhibition dimension). Patients with BPD show persistent disturbance on the four dimensions. The combination of these disturbances, along with specific defense mechanisms and coping strategies, originate the characteristic behaviors of individuals with BPD.

Regarding the first dimension (cognitive-perceptual organization), BPD patients manifest paranoid ideation and dissociative symptoms usually under severe stress. It is possible that frontal lobe functioning is compromised due to a reactive dopamine and norepinephrine surge in the prefrontal lobe.

The disturbance in the second dimension (mood regulation) is manifested in BPD by rapid mood shifts due to excessive sensitivity to separation, frustration and criticism. Although present in all cluster B personality disorders, mood instability in BPD is responsible for stormy relationships, self-image and self-esteem fluctuations, constant rage and bad temper, physical fights, and feelings of emptiness. This mood instability seems to be related to a serotonin effect on the dopaminergic and noradrenergic systems.

Disturbances in the third dimension (impulsivity-aggression) originate a lack of control in the use of alcohol and/or drugs, as well as binge eating, reckless driving, shopping sprees, suicide gesture/attempts, self mutilation, and uncontrollable/inappropriate anger. Most studies note the inverse relationship between serotonin levels, and impulsivity, aggression, and self-harm behavior.

Finally, abnormalities in the fourth dimension (anxiety-inhibition) manifest as themselves frantic attempts to prevent real or imaginary abandonment. No neurobiological substrate has been proposed in this dimension.

The growing evidence of neurobiological basis favors the utilization of pharmacological agents in the treatment of BPD. This paper reviews available publications on controlled clinical trials, hoping to provide a guide in the prescription of psychopharmacological agents to the patient with BPD. These patients can benefit from pharmacological treatment for impulsivity, psychotic states, affective instability and depression.

After establishing a diagnosis, and ruling out associated conditions -such as major psychiatric disorders, substance use disorders, and/or general medical conditions-, a treatment plan including medications can be implemented.

Studies on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) show the efficacy of fluoxetine in diminishing irritability and aggression and, to a lesser degree, depressed mood. A study adding fluoxetine to behavioral dialectic therapy did not seem to improve the outcome. Fluvoxamine, an antidepressant from the same class, improved emotional lability.

*Investigador titular de la Asociación Psiquiátrica Mexicana. Coordinador del Área Clínica. Escuela de Psicología, Universidad Anahuac México Norte. Av. Lomas Anahuac s/n. Lomas Anahuac, 52786. Huixquilucan, Estado de México. Correo electrónico: ecleon@anahuac.mx.

**Profesor Clínico Asistente, Universidad de California, San Diego. Director del Centro Médico Sun Valley Behavioral, El Centro, California.

***Subdirectora de Hospitalización y Urgencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Investigadora titular de la Asociación Psiquiátrica Mexicana.

Recibido primera versión: 14 de febrero de 2006. Recibido segunda versión: 9 de junio de 2006. Aceptado: 20 de junio de 2006.

Antipsychotics have shown to be useful. Olanzapine is the most studied of the atypical antipsychotics. Case reports using quetiapine and clozapine have also been published. Haloperidol improved depression, anxiety and anger.

Anticonvulsants such as carbamazepine, valproate and, more recently topiramate, were reported to improve depressed mood, aggression and self-mutilation.

TCA's and MAOI's seemed to help in symptoms such as anxiety, anger, suicidal ideation and rejection sensitivity. In turn, benzodiazepines were associated with decreased impulse control, increased aggression and risk for overdose.

Based on this literature review, the following considerations can be made:

Patients with BPD, where aggressive behavior, self-mutilation, or chronic dysphoria are the outstanding features, should be started on an antipsychotic and as second option an anticonvulsant. In resistant cases, clozapine or lithium should be considered.

In patients where depressed mood, anxiety, or impulsivity predominate, it is recommended to start an SSRI; as a second option, and only in cases where the patient is reliable, consider a tricyclic antidepressant (TCA), and as a last option, a monoamine oxidase inhibitor (MAOI).

In the more unstable cases, a combination of two or more medications may be needed. Fortunately, there is one study evaluating the combination of fluoxetine and olanzapine. In the practice, drug combinations are frequent, and they seem to be matter of craft rather than science, as the clinician commonly uses his/her experience rather than the limited published evidence.

Treatment with medication should be started at a low dose, slowly increased for at least four weeks, as most controlled studies available do not show improvement earlier. Therefore, it is not recommended to change or add medications before waiting for a reasonable period, in spite of a patient's demand expecting a faster relief to his/her suffering.

Key words: Borderline personality disorder, aggression, fluoxetine, olanzapine, valproate, topiramate, carbamazepine.

RESUMEN

El trastorno límite de personalidad es un trastorno caracterizado por impulsividad grave e inestabilidad en las relaciones interpersonales, en la autoimagen y la afectividad. Frecuentemente presente en la práctica clínica, se puede asociar o no a otros trastornos mentales (11 y 40.4%). Este artículo tiene por objetivo describir las pautas para el uso de psicofármacos como parte del tratamiento integral del paciente con trastorno límite a partir de una revisión de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha. Para ello se describe un modelo psicobiológico y se presentan los hallazgos obtenidos primordialmente en los ensayos clínicos controlados doble ciego con grupos asignados de manera aleatoria. El fin es aportar elementos a la actividad profesional del psiquiatra que faciliten su juicio clínico.

El trastorno límite muestra alteración en las cuatro dimensiones propuestas en el modelo psicobiológico de la personalidad: 1. La organización cognitivo-perceptual. 2. La regulación afectiva. 3. La impulsividad-agresividad. 4. La ansiedad e inhibición. La alteración en la dimensión de la regulación afectiva se manifiesta en cambios rápidos en el estado afectivo (relaciones tormentosas, fluctuaciones en la autoimagen y la autoestima, mal genio y enojo constantes, peleas físicas y sentimientos de vacío), y se debe a una

sensibilidad excesiva a la separación, la frustración y la crítica, por un defecto del sistema serotoninérgico sobre los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico. La mayoría de los estudios señala la relación inversa entre los niveles de serotonina y la impulsividad, la agresividad, las conductas autodestructivas y de automutilación.

El paciente con trastorno límite de personalidad se beneficia con el uso de medicamentos para la impulsividad, los estados psicóticos, la inestabilidad afectiva y la depresión. Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina son útiles para disminuir la irritabilidad y la agresividad y, en menor grado, la depresión (fluoxetina) y la labilidad emocional (fluvoxamina). Los antipsicóticos (haloperidol y olanzapina) disminuyen en algún grado los síntomas depresivos, la impulsividad y la agresividad. Los anticonvulsivantes (carbamazepina, valproato y topiramato) mejoran los síntomas de depresión y el control sobre la agresión. A partir de una revisión de ensayos clínicos controlados se puede concluir que los pacientes con trastorno límite de personalidad en quienes la agresividad, la automutilación y la disforia crónica forman parte de la problemática sobresaliente, debe iniciarse con un neuroléptico atípico y como segunda opción un anticonvulsivante, quedando la clozapina y el litio para los casos resistentes. En pacientes en que predomina la depresión, la ansiedad o la impulsividad, es mejor usar, como primera opción, un antidepresivo inhibidor selectivo de recaptura de serotonina. Como segunda opción, se recomiendan los antidepresivos tricíclicos y, como último recurso, un inhibidor de la MAO. Debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas y aumentarlas progresivamente, sin cambiar o agregar medicamentos antes de haber esperado un lapso razonable.

Palabras clave: Trastorno límite de personalidad, fluoxetina, olanzapina, valproato, topiramato, carbamazepina.

INTRODUCCIÓN

Temperamento y carácter son términos utilizados para delimitar la participación de la biología y los factores psicosociales en la conformación de la personalidad normal y los trastornos de la personalidad. A veces la parte biológica es la determinante (8, 47); en otras, el papel principal lo llevan la crianza y eventos psicosociales ocurridos a lo largo de la vida. El trastorno límite de personalidad (TLP) se caracteriza tanto por impulsividad como por inestabilidad en las relaciones interpersonales, en la autoimagen y en la afectividad (2, 3). En los estudios familiares se ha observado que el TLP y otros trastornos caracterizados por impulsividad, como el trastorno antisocial y el abuso de sustancias, son más frecuentes en familias de pacientes con trastorno límite (79). Los estudios de concordancia en gemelos idénticos señalan la transmisión genética tanto de la inestabilidad afectiva como de la impulsividad (41, 76, 77). Los estudios neurobiológicos indican que la serotonina es el neurotransmisor relacionado con la impulsividad (56). La inestabilidad afectiva también parece estar mediada por la serotonina a través de una falta de inhibición de los sistemas dopaminérgico y

noradrenérgico (19). El trastorno límite de la personalidad es producto de la interacción de factores biológicos (temperamentales), psicológicos y conductuales. Se ha observado hasta en 25% de pacientes con TLP y abuso sexual en la niñez (80), junto con las mujeres que sufrieron abuso durante la niñez, que presentan cambios en el volumen del hipocampo y la amígdala (20). De por sí, los niños con patología límite presentan alteraciones en la flexibilidad cognitiva, la planeación, la atención y el alertamiento, todo lo cual afecta su capacidad para procesar e integrar las experiencias traumáticas (11). Se ha llegado a proponer que el TLP es una variante del trastorno de estrés postraumático (28, 29, 45, 50).

El TLP se observa entre 11 y 40.4% de los pacientes psiquiátricos. En un estudio reciente se halló en 9.3% de los pacientes con trastorno depresivo mayor y distintos trastornos de ansiedad (83). Considerando los criterios diagnósticos del DSM-IV (2), se describen frecuencias de 22.5% a 33.3% (23, 55), y en pacientes con intentos suicida de 41% (22) (cuadro 1).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TRASTORNO LÍMITE Y EL MODELO PSICBIOLÓGICO DE LA PERSONALIDAD

Los nueve criterios propuestos para diagnosticar un TLP (3) pueden agruparse en las cuatro dimensiones del modelo psicobiológico de personalidad: 1. La dimensión de organización cognitivo-perceptual, que se relaciona con la esquizofrenia. 2. La dimensión de regulación afectiva, que se asocia con los trastornos del estado de ánimo. 3. La dimensión de impulsividad-agresividad, que se relaciona con los trastornos del control de impulsos. 4. La dimensión de ansiedad e

inhibición, que se vincula con los trastornos de ansiedad. Las anomalías en estas dimensiones ocurren a lo largo de un continuo. En un extremo se encuentran los síntomas de los trastornos mentales relacionados con el Eje I y, en el otro, los trastornos de la personalidad (Eje II) (67). Los pacientes con TLP muestran alteraciones persistentes en las cuatro dimensiones. La combinación de estas alteraciones con los mecanismos de defensa y las estrategias de adaptación originan los comportamientos característicos del TLP (cuadro 2).

1. La dimensión cognitivo-perceptual refleja el proceso de enfocar y percibir los estímulos, relacionarlos con experiencias previas y seleccionar la respuesta apropiada. Los defectos en los procesos de atención y selección afectan la cognición y, por lo mismo, la adaptación al ambiente. El paciente con TLP manifiesta alteraciones relacionadas con esta dimensión en forma de ideación paranoide y con síntomas disociativos, pero únicamente al estar bajo un estrés importante. En estos pacientes el estrés compromete el funcionamiento de los lóbulos frontales al aumentar la liberación de norepinefrina y dopamina en la corteza prefrontal; y condiciona un menor volumen de la corteza frontal dorsolateral (78), parietal derecha y del hipocampo (34).
2. La alteración en la dimensión de regulación afectiva se manifiesta en cambios rápidos del estado afectivo. La inestabilidad afectiva es responsable de las relaciones tormentosas, fluctuaciones en la autoimagen y la autoestima, el mal genio y el enojo constantes, las peleas físicas y los sentimientos de vacío. Esta inestabilidad afectiva se relaciona asimismo con la falta de modulación de la serotonina sobre los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico (19). La administra-

CUADRO 1. Prevalencia del trastorno límite de personalidad

Estudio	Criterios e instrumentos	Trastorno límite
Koenigsberg y cols. (37) Pacientes deprimidos y usuarios de sustancias de consulta externa (n= 1.111)	DSM-III Entrevista clínica	12.3%
Kass y cols. (36) Pacientes consecutivos externos (n= 609)	DSM-III Entrevista clínica	11%
Stangl y cols. (74) Pacientes ambulatorios (n= 12) y hospitalizados (n= 119)	Structured Interview for DSM-III Personality Disorders (SIDP-III)	22.1%
Dahl (18) Hospitalizados (n= 231) con uso de sustancias	DSM-III Schedule for Interviewing Borderlines	20.3%
Oldham y cols. (54) Pacientes para psicoanálisis con trastorno de ansiedad o del estado de ánimo (n= 100)	DSM-III-R Personality Disorders Evaluation (PDE)	18.0%
Grilo y cols. (27) Pacientes hospitalizados (n= 117)	DSM-III-R Personality Disorder Examination (PDE)	42.7%
Marinangeli y cols. (42) Pacientes externos y hospitalizados (n= 156) con trastornos del estado de ánimo	Structured Interview for DSM-III R Personality Disorders	40.4%
Ottosson y cols. (55) Pacientes externos	DSM-IV y ICD-10 Personality Interview (DIP-Q)	33.3%
Fossati y cols. (23) Pacientes externos y hospitalizados (N= 431)	Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders (SIDP- IV)	22.5%
Zimmerman y cols. (83) Pacientes externos (n= 859)	Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders (SIDP-IV)	9.30%
Forman y cols. (22) Pacientes con intento suicida (n= 153)	Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID II)	41.23%: intentos suicidas múltiples; 15.38%: un intento suicida

Cuadro 2. Características clínicas del trastorno límite de personalidad y el modelo psicobiológico de los trastornos de la personalidad (67)

<i>Dimensión cognitivo-perceptual</i>	<i>Dimensión regulación afectiva</i>	<i>Dimensión impulsividad-agresividad</i>	<i>Dimensión ansiedad-inhibición</i>
Ideación paranoide y síntomas disociativos en situaciones de estrés	Inestabilidad emocional causante de relaciones tormentosas, fluctuación en la autoimagen y la autoestima. Mal genio y enojo constantes, peleas físicas y sentimientos de vacío	Falta de control sobre el uso de alcohol y sustancias, atracones de comida, problemas en la forma de conducir y gastar, gestos e intentos suicidas, ira inapropiada y automutilación	Intentos frenéticos de evitar el abandono real o imaginado

ción de anfetaminas puede causar alteraciones psicóticas, depresivas o ansiosas, o bien ocasionar una muy notoria mejoría en el ánimo. Esta hipersensibilidad a las anfetaminas refleja un funcionamiento limitado de los sistemas adrenérgicos en el nivel de la corteza prefrontal y del sistema límbico (11). El volumen de la amígdala y el hipocampo de las mujeres con TLP es menor. Cuando se les expone a estímulos visuales que generan emociones negativas, muestran una activación excesiva de la amígdala (30).

3. La alteración en la dimensión de impulsividad-agresividad origina falta de control en el uso de alcohol o drogas, atracones de comida, problemas en la forma de conducir y gastar, gestos o intentos suicidas, ira inapropiada y dificultad para controlarla y automutilación. La heredabilidad de esta dimensión se sustenta tanto en hallazgos en estudios familiares como en gemelos idénticos. En varones gemelos idénticos, la herencia explica 47% de la agresividad dirigida hacia otros, 40% de la agresividad dirigida hacia los objetos y 28% de la agresividad verbal (13, 14, 17). La mayoría de los estudios señala una relación inversa entre los niveles de serotonina y la impulsividad, agresividad y conductas autodestructivas (48). La conducta de automutilación también está relacionada con el sistema serotoninérgico, pues los pacientes con estas conductas muestran una respuesta aplanada de la prolactina y del cortisol a la dl-fenfluramina (49). En los estudios del gen transportador de serotonina, encargado de controlar la concentración del neurotransmisor en la sinapsis, se ha observado que el alelo corto (S) es más frecuente en sujetos con intentos suicidas y en aquellos que se han quitado violentamente la vida (38). Los estudios con imágenes cerebrales señalan que la conducta agresiva se debe a una falla en la inhibición de la corteza prefrontal (corteza orbital frontal y ventral medial adyacente) sobre la amígdala (7). La alteración de la corteza orbitofrontal se ha relacionado recientemente con impulsividad, conductas inapropiadas, enojo fácil y sentimientos de infelicidad, a ser menos abiertos a nuevas experiencias y a una percepción de que el tiempo pasa muy rápidamente. En cambio, ni la extroversión, la ansiedad, la autoconciencia y el afecto se relacionan con esa área (6).

4. La alteración en la dimensión de ansiedad e inhibición se manifiesta en los intentos “frenéticos” de evitar el abandono real o imaginado (3).

Aunque los trastornos de personalidad se han explicado con modelos psicodinámicos, conductuales o del desarrollo, el creciente cúmulo de evidencias que favorecen la existencia de bases neurobiológicas en la etiología de estos trastornos ha abierto la posibilidad a la utilización de fármacos. Vale la pena aclarar que en la mayoría de los casos el tratamiento farmacológico del paciente con TLP se considera coadyuvante en el tratamiento psicoterapéutico (1, 25, 75).

La siguiente sección tiene por objetivo describir las pautas para el uso de psicofármacos como parte del tratamiento integral del paciente con trastorno límite a partir de la revisión de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha. Para ello se presentan primordialmente los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos controlados doble ciego con grupos asignados de manera aleatoria. El fin es aportar elementos que faciliten la actividad del especialista en el campo de la psiquiatría.

Los ensayos clínicos doble ciego controlados, con asignación aleatorizada (al azar), son estudios que proveen la evidencia de mayor confianza clínica; le siguen los ensayos clínicos de tipo ciego simple con grupos aleatorizados, los ensayos clínicos con grupos no aleatorizados y, por último, los estudios de grupo único. Las observaciones descritas a continuación y las propuestas de tratamiento toman como base los estudios que proveen la evidencia de mayor confianza clínica. Aunque la decisión acerca del tratamiento farmacológico debe depender primordialmente del juicio clínico (53), es fundamental poseer un conocimiento actualizado del tratamiento farmacológico útil para el TLP.

Para iniciar el tratamiento se debe efectuar una evaluación psiquiátrica completa y tener un diagnóstico integral. La presencia de esquizofrenia, trastorno bipolar, obsesivo-compulsivo, de angustia y otros, es prioritaria en la selección de medicamentos. En segundo lugar es necesario descartar la presencia de abuso o dependencia a sustancias y de enfermedades de otros sistemas (endocrino, inmunológico, neurológico), que pue-

CUADRO 3. Ensayos clínicos controlados en el TLP: inhibidores selectivos de recaptura de serotonina

Autores	Tratamiento	Resultados
Salzman y cols. (64)	Fluoxetina (hasta 60 mg/día) (n= 13) Placebo (n= 9) Semanas: 13	Mejoría en ambos grupos. La fluoxetina disminuyó significativamente la ira
Coccaro y cols. (15)	Fluoxetina (20 a 60 mg/día) (n= 27) Placebo (n= 13) Semanas: 12	La mejoría con fluoxetina se observó en la escala de Impresión Global Clínica. Produjo también disminución de la agresividad y la irritabilidad
Zanarini y cols. (82)	Fluoxetina (10 mg/día) (n= 14) Olanzapina (2.5 mg/día) (n= 16) Fluoxetina + olanzapina (10 mg/día y 2.5 mg/día) (n= 15) Semanas: 8	Menor mejoría de la depresión y de la agresividad impulsiva cuando se usa sola la fluoxetina.
Simpson y cols. (68) (40 mg/día) (n= 12)	Terapia conductual dialéctica + fluoxetina con la psicoterapia Terapia conductual dialéctica + placebo (n= 13) Semanas: 12	La fluoxetina no aumentó el beneficio obtenido
Rinne y cols. (62)	Fluvoxamina (150-250 mg/día) (n= 20) Placebo (n= 18) Semanas: 6	Mejoría en la inestabilidad afectiva

den manifestarse con síntomas psiquiátricos (46). Finalmente, es necesario obtener una historia psiquiátrica familiar y, de ser posible, entrevistar a los familiares más cercanos.

Inicio del tratamiento

Es importante establecer si el paciente ha respondido antes de manera favorable a algún medicamento, determinar el riesgo de abuso del medicamento, así como de actos autodestructivos, considerar el impacto del fármaco en la psicoterapia. Finalmente, es necesario decidir si el paciente requiere hospitalizarse por riesgo a dañar a otros, riesgo suicida, síntomas psicóticos o falta de respuesta al tratamiento externo (66).

Monitoreo del tratamiento

Es importante identificar síntomas “blanco” a los cuales dirigir los esfuerzos terapéuticos. Es útil cuantificar los síntomas utilizando escalas (Escala de Depresión de Hamilton, Escala de Young, etc.) e identificar objetivos en el funcionamiento psicosocial (número de peleas verbales con la pareja, episodios de automutilación, capacidad de trabajo, actividades familiares) (66). Los efectos colaterales deben vigilarse constantemente y diferenciarse de síntomas pre-existentes y de síntomas de procesos médicos. Hay que tomar en cuenta los efectos colaterales a largo plazo, sobre todo los cambios en el peso corporal, en glucosa y lípidos, así como la disquinesia tardía (4).

Terminación del tratamiento

Se debe prever un tratamiento prolongado (70), aunque la mayoría de los estudios es de corta duración y no establecen la duración del tratamiento medicamentoso.

Revisión de la bibliografía

Farmacológicamente (26, 51), el TLP es el más estudiado debido a que con él se usan más psicoterapia y

farmacoterapia que en el caso de los pacientes con trastornos del Eje I (5, 65). Aunque los estudios reportan frecuentemente pacientes que reciben tratamiento para el trastorno de personalidad y del Eje I, cabe decir que el paciente puede beneficiarse en la impulsividad, los síntomas psicóticos, la inestabilidad afectiva y la depresión (26).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1. *Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (ISRSN)* (cuadro 3). La fluoxetina a dosis de hasta 60 mg/día mejora el estado de ánimo y la ira (64) y reduce la irritabilidad y agresividad (15). Más recientemente se ha utilizado el mismo antidepresivo solo o en combinación con olanzapina y con la psicoterapia denominada terapia conductual dialéctica (39). La fluoxetina combinada con olanzapina (10 mg/día y 2.5 mg/día) y la olanzapina administrada sola (2.5 mg/día) mejoran más los síntomas depresivos, la impulsividad y la agresividad que la fluoxetina a dosis bajas (10 mg/día) (82). La fluoxetina (40 mg/día) como tratamiento coadyuvante en la terapia conductual dialéctica no produjo el efecto aditivo esperado (68). La fluvoxamina (250 mg/día) sólo produjo una disminución de la labilidad afectiva en mujeres con TLP (62).
2. *Antipsicóticos* (cuadro 4). El haloperidol (4 mg/día) demostró ser útil en la depresión, la ansiedad, la ira, la hostilidad e la impulsividad en comparación con la fenelzina y el placebo (72). La olanzapina (2.5 mg/día) mejoró síntomas diversos y, aun cuando no tuvo efecto en la depresión (81), mostró una superioridad sobre el placebo desde la cuarta semana, en las escalas de Impresión Clínica Global (CGI) y para pacientes con TLP (CGI-BPD) (9). La olanzapina tiene un efecto similar a la combinación con 10 mg de

CUADRO 4. Ensayos clínicos controlados aleatorizados en el TLP: antipsicóticos

Autores	Tratamiento	Resultados
Cowdry y cols. (16)	Diseño cruzado en que se evaluó a 16 pacientes con periodos de lavado de una o más semanas entre los tratamientos Trifluoperazina (2 a 12 mg/día) Carbamazepina Dosis: 200-1200 mg/día Alprazolam (1-6 mg/día), Tranylcypromina (10 a 60 mg/día) Duración seis semanas	La trifluoperazina no produjo mayor beneficio
Soloff y cols. (72)	Haloperidol (n=36) Dosis 4 mg/día Fenelzina (n=38) Dosis: 60 mg/día Placebo (n=24) Duración: cinco semanas + 16 semanas de continuación	El haloperidol mejoró los síntomas de la depresión, ansiedad, ira- hostilidad e impulsividad
Zanarini y cols. (81)	Olanzapina (n=19) Dosis: 2.5 mg/día Placebo (N=9) Duración: seis meses	La olanzapina produjo mejoría general en los síntomas psiquiátricos excepto en depresión
Bogenschutz y cols. (9)	Olanzapina (n=16) Dosis: 2.5 mg/día Placebo (n=19) Duración: 12 semanas	La olanzapina produjo mejoría de acuerdo con la escala de Impresión Global Clínica
Zanarini y cols. (82)	Fluoxetina (n=14) Dosis: 10 mg/día Olanzapina (n=16) Dosis: 2.5 mg/día Fluoxetina + olanzapina (n=15) (10 mg/día y 2.5 mg/día) Semanas: ocho	La olanzapina sola y en combinación con fluoxetina produjo mayor mejoría de la depresión, así como disminución de la agresividad impulsiva en comparación con la fluoxetina

fluoxetina en los síntomas depresivos, la impulsividad y la agresividad, pero mayor a 10 mg/día de fluoxetina (82). Existen reportes de la utilidad de la quetiapina (31), de la clozapina (12, 21) y de la ziprasidona en pacientes con TLP (58).

3. *Anticonvulsivantes* (cuadro 5). Cowdry y cols. (16) reportaron el beneficio de la carbamazepina (200 a 1200 mg/día) sobre la ira, la violencia física, la automutilación, el descontrol, las amenazas y los intentos suicidas. Hollander y cols. compararon el efecto del valproato con placebo. Después de 10 semanas, el primero mejoró los síntomas de depresión y ayudó a controlar la agresión (32). El valproato (1325 mg/día) surtió un efecto específico sobre la agresión impulsiva (33). En pacientes con TLP y trastorno bipolar tipo II, el valproato (nivel sérico de 50 a 100 mcg/L) mejoró la depresión, la hostilidad y la sensibilidad interpersonal (24). El topiramato, utilizado como tratamiento de la automutilación (10) a dosis de 250 mg/día, ha mostrado efecto sobre la agresión. Disminuye el enojo y la tendencia a la agresión en varones con TLP (52).

En estudios retrospectivos, los pacientes con TLP y trastorno bipolar se benefician con lamotrigina (60). Incluso mejoró el 75% de los pacientes sin trastorno

que no habían respondido a otros fármacos. Gracias a su uso, remiten síntomas como la conducta suicida, la depresión, la hostilidad, la labilidad afectiva y el abuso de alcohol y estimulantes hasta por 52 semanas en 50% de ellos (59).

4. *Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO*. La amitriptilina (antidepresivo tricíclico), la fenelzina y la tranilcipromina (antidepresivos inhibidores de la MAO) mostraron ser efectivos en ensayos doble ciego sobre síntomas de ansiedad, ira, despersonalización, ideas suicidas y aquellos compatibles con la depresión atípica (16, 57, 72, 73).
5. *Benzodiazepinas*. En el único estudio doble ciego controlado con alprazolam (1 a 6 mg/día), se observó un mayor número de episodios de pérdida de control de impulsos, incluidos automutilación, sobredosis y agresividad (16).

Selección del medicamento

Como puede observarse, no existe un psicofármaco específico para el TLP. Aun así se han identificado agentes útiles para el tratamiento de síntomas "blanco" (61, 69). En los casos de trastornos mentales comórbidos del Eje I, no resulta claro si el beneficio es por mejoría del trastorno del Eje I o directamente sobre el TLP (35, 63).

CUADRO 5. Ensayos clínicos controlados aleatorizados en el TLP: anticonvulsivantes

Autores	Tratamiento	Resultados
Cowdry y cols. (16)	Diseño cruzado (n=16) Carbamazepina Dosis: 200-1200 mg/día Alprazolam (1-6 mg/día), Trifluoperazina (2-12 mg/día) Tranylcypromine (10 a 60 mg/día) Duración: seis semanas	La carbamazepina produjo mejoría clínica del descontrol, los episodios de ira, violencia, amenazas e intentos suicida
Frankenburg y cols. (24)	Valproato (n=20) Niveles séricos de 50 a 100 mcg/L Placebo (n=10) Duración: seis meses	El valproato disminuyó la sensibilidad interpersonal, la ira- hostilidad y la depresión
Hollander y cols. (33)	Valproato (n=20) Dosis: 1325 mg/día Placebo (n=32) Duración: 12 semanas	El valproato disminuyó la agresividad impulsiva
Nickel y cols. (52)	Topiramato (n=22) Dosis: 250 mg/día Placebo (n=0) Duración: ocho semanas	El topiramato produjo mejoría clínica en la ira, en su control y en sus manifestaciones

Aunque los estudios citados utilizan un número limitado de psicofármacos, es posible esperar respuestas similares con medicamentos pertenecientes a la misma clase, así como resultados en diferentes tipos de personalidad, siempre y cuando sean los mismos síntomas (inestabilidad afectiva en pacientes con trastorno límite e histriónico) (53, 71). No hay evidencia a favor del alprazolam, la bupiriona ni el metilfenidato y tampoco se han reevaluado recientemente los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la MAO ni el litio (40).

Recomendaciones

Para brindar un mejor tratamiento, se recomienda separar en dos grupos a los pacientes con TLP. Los pacientes con depresión, ansiedad y/o impulsividad deben usar inicialmente un antidepresivo ISRS; como segunda opción se puede considerar un tricíclico y, al último, un inhibidor de la MAO. A su vez, los pacientes con agresividad, automutilación o disforia crónica deben empezar con un neuroléptico atípico; como segunda opción un anticonvulsivante y, en casos resistentes, considerar la clozapina, el litio o una combinación de medicamentos (fluoxetina/olanzapina). En caso de coexistir síntomas de ambos tipos, puede ser útil proceder con lo recomendado para el segundo grupo.

Es recomendable iniciar con un solo medicamento, a dosis baja, y después escalar la dosis hasta remediar los síntomas mientras sean tolerables los efectos colaterales (66). En los casos más inestables, la combinación de dos o más medicamentos resulta útil. En la práctica, su uso es frecuente y parece ser un ejercicio —cabe decir— más artesanal que científico, ya que el clínico acaba basándose más en la experiencia que en la limitada evidencia publicada (43). Es aconsejable tener paciencia y no cambiar o agregar otros medicamentos antes de haber esperado cuando menos cuatro semanas.

CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos en pacientes con trastorno límite son escasos y se han conducido con muestras pequeñas, aunque existe evidencia que sustenta el uso de neurolépticos atípicos, antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y anticonvulsivantes. Los estudios con litio, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO no se han repetido desde hace más de 10 años. La excepción es el uso de nortriptilina e imipramina en pacientes con depresión crónica y trastorno de personalidad. Por lo pronto existe la necesidad indudable de efectuar un mayor número de ensayos clínicos que sigan un rigor metodológico (43). Queda pendiente el estudio de agentes antiguos y nuevos que no se han empleado en estos pacientes (como

la duloxetina y la oxcarbazepina). También es necesario entender mejor el papel de los neurotransmisores en las manifestaciones clínicas para que el especialista pueda discriminar los factores interpersonales de los biológicos (70). A la vez es preciso dejar de lado las dicotomías terapéuticas, ya que la intervención farmacológica tiene la capacidad de fomentar cambios positivos en el proceso psicoterapéutico (25). Es imperativo mantenerse actualizado en el tema ya que los pacientes con TLP se pueden beneficiar considerablemente gracias al uso de psicofármacos como parte integral de su tratamiento.

REFERENCIAS

1. ADELMAN SA: Pills as transitional objects: a dynamic understanding of the use of medication in psychotherapy. *Psychiatry*, 48(3):246-53, 1985.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Cuarta edición.* Washington, 1994.
3. ASOCIACION PSIQUIATRICA AMERICANA: *DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Cuarta edición. Texto revisado.* Masson, Barcelona, 2002.
4. BARRET E, BLONDE L, CLEMENT S y cols.: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27(2):596-601, 2004.
5. BENDER DS, DOLAN RT, SKODOL AE y cols.: Treatment utilization by patients with personality disorder. *Am J Psychiatry*, 158(2):295-302, 2001.
6. BERLIN HA, ROLLS ET, IVERSEN SD: Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 162:2360-2373, 2005.
7. BEST M, WILLIAMS JM, COCCARO EF: Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99:8448-8453, 2002.
8. BLEULER EP: *Textbook of Psychiatry.* Macmillan, USA, 1924.
9. BOGENSCHUTZ MP, NURNBERG HG: Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(1):104-109, 2004.
10. CASSANO P, LATANZZI L, PINI S y cols.: Topiramate for self-mutilation in a patient with borderline personality disorder. *Bipolar Disord*, 3(3):42-53, 1999.
11. CHAVEZ-LEON E, ONTIVEROS-URIBE M, LOPEZ-GARZA D, NG B: *Trastornos de la personalidad.* En: *Manual de Trastornos Mentales.* Asociación Psiquiátrica Mexicana, México, 2005.
12. CHENGAPPA KP, EBELING T, KANG JS y cols.: Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder *J Clin Psychiatry*, 60(7):477-484, 1999.
13. COCCARO EF: Family history study of intermittent explosive disorder. En: *New Research Program and Abstracts. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting.* Washington, 1999.
14. COCCARO EF, BERGEMAN CS, KAVOUSSI RJ: Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry*, 41:273-284, 1997.
15. COCCARO EF, KAVOUSSI RJ: Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 54:1081-1088, 1997.

16. COWDRY RW, GARDNER DL: Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranlycypromine. *Arch Gen Psychiatry*, 45:111-119, 1988.
17. CRITCHFIELD KL, LEVY KN, CLARKIN JF: The relationship between impulsivity, aggression, and impulsive aggression in borderline personality disorder: an empirical analysis of self-report measures. *J Personality Dis*, 18(6):555-570, 2004.
18. DAHL AA: Some aspects of DSM- III personality disorders illustrated by a consecutive sample of hospitalized patients. *Acta Psychiatr Scand* (Supl) 328:61-67, 1986.
19. DEPUE RA, LENZENWEGER MF: A neurobehavioral dimensional model. En: Livesley WJ (Ed). *Handbook of Personality Disorders*. Guilford, Nueva York, 2001.
20. DRIESSEN M, HERMANN J, STAHL K y cols.: Magnetic resonance volume of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry*, 57:1115-1122, 2000.
21. FERRERI MM, LOZE JY, ROUILLON F y cols.: Clozapine treatment of a borderline personality disorder with severe self-mutilating behaviors. *Eur Psychiatry*, 19(3):177-178, 2004.
22. FORMAN EM, BERK MS, HENRIQUES GR y cols.: History of multiple suicidal attempts as a behavioral marker of severe psychopathology. *Am J Psychiatry*, 161:437-443, 2004.
23. FOSSATI A, MAFFEI C, BAGNATO M y cols.: Patterns of covariation of DSM- IV personality disorders in a mixed psychiatric sample. *Compr Psychiatry*, 41:206-215, 2000.
24. 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*, 63:442-446, 2002.
25. GABBARD GO: Mind, brain, and personality disorders. *Am J Psychiatry*, 162:648-655, 2005.
26. GITLIN MJ: Pharmacotherapy of personality disorders: conceptual framework and clinical strategies. *J Clin Psychopharmacol*, 13(5):343-353, 1993.
27. GRILO CM, MCGLASHAN TH, QUINLAN DM y cols.: Frequency of personality disorders in two age cohorts of psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry*, 155:140-142, 1998.
28. GUNDERSON JG, SABO AN: The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD. *Am J Psychiatry*, 150:19-27, 1993.
29. HERMAN JL, PERRY JC, VAN DER KOLK BA: Childhood trauma in borderline personality. *Am J Psychiatry*, 146:490-95, 1989.
30. HERPERTZ SC, DIETRICH TM, WENNING B: Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder. A functional MRI study. *Biol Psychiatry*, 50:292-298, 2001.
31. HILGER E, BARNES C, KASPER S: Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry*, 4(1):42-44, 2003.
32. HOLLANDER E, ALLEN A, LOPEZ RP y cols.: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality. *J Clin Psychiatry*, 62(3):199-203, 2001.
33. HOLLANDER E, SWAN AC, COCCARO EF y cols.: Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 162:621-24, 2005.
34. IRLA E, LANGEA C, SACHSSEB U: Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*, 50:292-8, 2005.
35. JOYCE PR, MULDER RT, LUTY SE y cols.: Borderline personality disorder in major depression: symptomatology, temperament, character, differential drug response, and 6-month outcome. *Compr Psychiatry*, 44(1):35-43, 2003.
36. KASS F, SKODOL AE, CHARLES E y cols.: Scaled ratings of DSM- III personality disorders. *Am J Psychiatry*, 142:627-30, 1985.
37. KOENIGSBERG HW, KAPLAN RD, GILMORE MM, COOPER AM: The relationship between syndrome and personality disorder in DSM- III: experience with 2,462 patients. *Am J Psychiatry*, 142:207-12, 1985.
38. LIN PY, TSAI G: Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 55:1023-30, 2004.
39. LINEHAN MM: *Cognitive-Behavioural Treatment of Borderline Personality Disorder*. Guilford Press, Nueva York, 1993.
40. LINKS P, STEINER M, BOIAGO I, IRWIN D: Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Personal Disord*, 4:173-81, 1990.
41. LIVESLEY WJ, JANG KL, VERNON PA: Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 55:941-48, 1998.
42. MARINANGELI MG, BUTTI G, SCINTO A y cols.: Patterns of Comorbidity among DSM- III- R personality disorders. *Psychopathology*, 33:69-74, 2000.
43. MARKOVITZ PJ: Recent trends in the pharmacotherapy of personality disorder. *J Personal Disord*, 18(1):90-101, 2004.
44. MARKOVITZ PJ, WAGNER SC: Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull*, 31(4):773-7, 1995.
45. MCLEAN LM, GALLOP R: Implications of childhood sexual abuse for adult borderline personality disorder and complex post traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 160:369-71, 2003.
46. MILLER FT, ABRAMS T, DULIT R: Substance abuse in borderline personality disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 19(4):491-97, 1993.
47. MILLON T: *Trastornos de la Personalidad*. Masson, Barcelona, 1998.
48. NEW AS, HAZLETT EA, BUSCHSBAUM MS: Blunted prefrontal cortical 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta- chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch Gen Psychiatry*, 59:621-9, 2002.
49. NEW AS, TRESTMAN RL, MITROPOULOU V: Serotonergic function and self- injurious behavior in personality disorder patients. *Psychiatry Res*, 69:17-26, 1997.
50. NEW AS, YEHUDA R, STEINBERG B y cols.: Self-reported abuse and biological measures in personality disorders. *Biol Psychiatry*, 39:535, 1996.
51. NEWTON-HOWES G, TYRER P: Pharmacotherapy of personality disorders. *Expert Opin Pharmacother*, 4(10):1643-9, 2003.
52. NICKEL MK, NICKEL C, KAPLAN P y cols.: Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 57:495-9, 2005.
53. OLDHAM JM, PHILLIPS KA, GABBARD GO y cols.: Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* (Supl), 158(10):1-52, 2001.
54. OLDHAM JM, SKODOL AE, KELLMAN HD y cols.: Comorbidity of axis I and axis II disorders. *Am J Psychiatry*, 152:571-8, 1995.
55. OTTOSSON H, BODLUND O, EKSELIUS L Y COLS.: DSM- IV and ICD- 10 personality disorders: a comparison of a self-report questionnaire (DIP-Q) with a structured interview. *Eur Psychiatry*, 13:246-253, 1998.
56. PARIS J, ZWEIG-FRANK H, NG F y cols.: Neurobiological correlates of diagnosis and underlying traits in patients with borderline personality disorder compared with normal controls. *Psychiatry Res*, 121:239-52, 2004.
57. PARSONS B, QUITKING FM, MCGRATH PJ y cols.: Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull*, 25(4):524-534, 1989.

58. PASCUAL JC, OLLER S, SOLER J y cols.: Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services. *J Clin Psychiatry*, 65(9):1281-2, 2004.
59. PINTO OC, AKISKAL HS: Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord*, 51(3):333-43, 1998.
60. PRESTON GA, MARCHANT BK, REIMHERR FW y cols.: Borderline personality disorder in patients with bipolar disorder and response to lamotrigine. *J Affect Disord*, 79:297-303, 2004.
61. RAJ YP: Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 6(3):225-31, 2004.
62. RINNE T, VAN DEN BRINK W, WOUTERS L, VAN DICK R: SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 159:2048-54, 2002.
63. RUSELL JM, KORNSTEIN SG, SHEA MT y cols.: Chronic depression and comorbid personality disorders: response to sertraline vs imipramine. *J Clin Psychiatry*, 64:554-61, 2003.
64. SALZMAN C, WOLFSON A, SCHATZBERG A y cols.: Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacology*, 15:23-9, 1995.
65. SANSONE RA, RYTWINSKI D, GAITHER GA: Borderline personality and psychotropic medication prescription in an outpatient clinic. *Compr Psychiatry*, 44(6):454-8, 2003.
66. SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB: *Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington, 1995.
67. SIEVER LJ, DAVIS KL: Psychobiological perspectives on the personality disorders. *Am J Psychiatry*, 148:1647-58, 1991.
68. SIMPSON EB, YEN S, COSTELLO E y cols.: Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*, 65:379-85, 2004.
69. SOLOFF PH: Is there any drug treatment of choice for the borderline patient? *Acta Psychiatr Scand*, 379(Supl.):50-5, 1994.
70. SOLOFF PH: Special features: psychobiologic perspectives on treatment of personality disorders. *J Personal Disord*, 11(4):336-44, 1997.
71. SOLOFF PH: Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23(1):169-92, 2000.
72. SOLOFF PH, CORNELIUS J, GEORGE A y cols.: Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50:377-85, 1993.
73. SOLOFF PH, GEORGE A, NATHAN S y cols.: Amitriptyline versus haloperidol in borderlines. *J Clin Psychopharmacol*, 43:238-46, 1989.
74. STANGL D, PFOHL B, ZIMMERMAN M y cols.: A structured interview for the DSM- III personality disorders: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, 42:591-6, 1985.
75. STONE MH: Treatment of borderline patients: a pragmatic approach. *Psychiatr Clin North Am*, 13(2):265-85, 1990.
76. TORGENSEN S: Genetic and nosological aspects of schizotypal and borderline personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41:546-54, 1984.
77. TORGENSEN S, LYGREN S, OIEN PA y cols.: A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry*, 41:416-25, 2000.
78. VAN ELST LT, THIEL T, HESSLINGER B y cols.: Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13:511-14, 2001.
79. WHITE CN, GUNDERSON JG, ZANARINI MC, HUDSON JI: Family studies of borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry*, 11:8-19, 2003.
80. ZANARINI MC: Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23:89-101, 2000.
81. ZANARINI MC, FRANKENBURG FR: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 62:849-54, 2001.
82. 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*, 65:903-7, 2004.
83. ZIMMERMAN M, ROTHSCHILD L, CHELMINSKI I: The prevalence of DSM- IV personality disorders in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 162:1911-8, 2005.
84. ZISOOK S, RICKETTS JE: Psychopharmacologic approaches to the borderline patient. *Hillside J Clin Psychiatry*, 10:55-70, 1988.