



TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD EN URGENCIAS: EFECTIVIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Tesis Doctoral presentada por
Juan Carlos Pascual Mateos
para obtener el grado de Doctor
en Psiquiatría y Psicología Clínica
Barcelona, 2008





TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD EN URGENCIAS: EFECTIVIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Tesis Doctoral presentada por

Juan Carlos Pascual Mateos

para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica

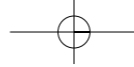
Directores:

Dr. Enric Álvarez Martínez (Universitat Autònoma de Barcelona)

Dr. Víctor Pérez Sola (Universitat Autònoma de Barcelona)

**Programa de Doctorado en Psiquiatría y Psicología Clínica (1996-1998),
Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal, UAB.**

Barcelona, 2008



Dr. Enric Álvarez Martínez, Profesor Titular de la UAB.

Dr. Víctor Pérez Sola, Profesor Asociado de la UAB.

Declaran y confirman que han supervisado la Tesis Doctoral titulada:

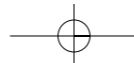
**TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON TRASTORNO LÍMITE
DE LA PERSONALIDAD EN URGENCIAS:
EFECTIVIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**

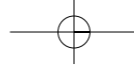
Firma,

Dr. Enric Álvarez Martínez

Dr. Víctor Pérez Sola

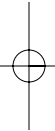
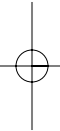
Barcelona, 2008





Esta Tesis ha sido financiada parcialmente con los siguientes proyectos:

- 1. Fondo de Investigación sanitaria (FIS), referencia 03/434**
- 2. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, CIBER-SAM**
- 3. Eli Lilly and Co, código FID-MC-0093**
- 4. Pfizer Research Foundation, código HSP-2003-002**





A Maite y a mi futuro hijo aún sin nombre.



AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis ha sido posible gracias a la ayuda y esfuerzo de muchos compañeros y amigos que han colaborado en la realización de los diferentes estudios a lo largo de los últimos años. En primer lugar quisiera agradecer la colaboración de todos los pacientes y familiares que dieron su consentimiento para participar en los estudios. Es por ellos que se realiza la investigación y sin ellos no tiene sentido nada de lo que aquí se muestra.

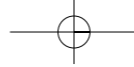
A continuación, como no, a Víctor y Enric. Directores de la tesis, jefes, maestros y amigos. Gracias por acompañarme estos últimos diez años, por estar siempre ahí, por vuestro apoyo hasta el final en momentos complicados. Gracias por enseñarme a ser psiquiatra, también por vuestro optimismo y entusiasmo en este mundo de la investigación.

Al “Equipo de Límites” cuyo trabajo diario durante los últimos 8 años ha sido imprescindible para finalizar esta Tesis. Gracias en mayúsculas a Víctor, Quim, Judith, Sefa y Thais. Por extensión, gracias a todo el equipo de investigación del CSIC por vuestro apoyo fundamental, por las ideas y los ánimos aportados en el trabajo del día a día.

A TODOS y cada uno de los compañeros del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por todo lo que aprendí y sigo aprendiendo de la psiquiatría pero también de la vida. En especial a los compañeros de viaje de Urgencias de psiquiatría que colaboraron activamente en algunos de los estudios. También a Carlyne Newey por su paciencia con mi insufrible inglés. Sin su ayuda en la traducción, ningún artículo habría sido nunca publicado.

A TODOS los compañeros del Hospital del Mar. Por acogerme siempre con los brazos abiertos en mis idas y vueltas. En especial a Antoni Bulbena por su paciencia y comprensión ante mis dudas vitales. Como no, a todos los compañeros de Urgencias de psiquiatría que durante más de cuatro años estuvieron recogiendo información muy valiosa para la realización de esta tesis. Gracias por vuestra colaboración.

Finalmente, quiero agradecerlo también a mi familia y amigos. En especial a mi mujer Maite cuyo apoyo ha sido imprescindible para la finalización de esta Tesis. También a mi futuro hijo que, con su próxima llegada a este mundo, ha sido el principal motor de estos últimos meses.



*Without pain, there would be no suffering,
without suffering we would never learn from our
mistakes. To make it right, pain and suffering is
the key to all windows, without it,
there is no way of life.*

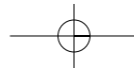
Angelina Jolie. Actriz

*You have so much pain inside yourself that you
try and hurt yourself on the outside because
you want help.*

Lady Di. Princesa de Gales

*They tried to make me go to rehab
I said 'No, no, no'*

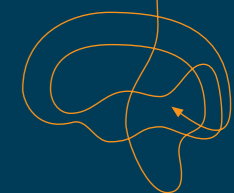
**Rehab
Amy Winehouse. Cantante**



ÍNDICE

PRÓLOGO	3
ABREVIATURAS	10
ENFOQUE GENERAL DE LA TESIS	13
INTRODUCCIÓN	17
Introducción General al Trastorno Límite de la Personalidad	19
<i>Concepto</i>	19
<i>Epidemiología</i>	20
<i>Etiopatogenia y bases biológicas</i>	21
<i>Características Clínicas</i>	26
<i>Diagnóstico</i>	28
<i>Diagnóstico diferencial y comorbilidad</i>	29
<i>Curso y pronóstico</i>	32
Trastorno Límite de la Personalidad en Crisis: Manejo clínico	35
<i>TLP en urgencias</i>	35
<i>TLP y riesgo autolítico</i>	37
<i>TLP y agitación psicomotriz</i>	38
Tratamiento Farmacológico del Trastorno Límite de la Personalidad	41
<i>Papel de la psicofarmacología en el tratamiento del TLP</i>	41
<i>Antidepresivos</i>	46
<i>Estabilizadores del ánimo</i>	49
<i>Benzodiazepinas</i>	52
<i>Antipsicóticos Típicos</i>	52
<i>Antipsicóticos Atípicos</i>	55
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
Planteamiento General.....	63
Hipótesis de trabajo	65
Objetivos	66
MATERIAL Y MÉTODO	67
RESULTADOS	77
DISCUSIÓN	125
CONCLUSIONES	141
BIBLIOGRAFÍA	145
ANEXOS	155

PRÓLOGO





PRÓLOGO

Este trabajo de tesis se presenta para obtener el título de Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica por la Universitat Autònoma de Barcelona. Es el resultado del trabajo realizado entre los años 2000 y 2008 como adjunto del Servicio de Psiquiatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en el marco de la Unidad para el tratamiento del Trastorno Límite de la Personalidad, en Urgencias de psiquiatría del mismo hospital y en el Servicio de Urgencias de psiquiatría del Hospital del Mar.

Esta tesis se presenta por compendio de publicaciones, está formada por cuatro artículos y dos cartas que han sido publicadas en revistas nacionales e internacionales indexadas y con factor de impacto. Además, se adjuntan en los anexos otros tres artículos realizados previamente y que fueron necesarios para el desarrollo de la investigación.

Además de las publicaciones, los resultados del trabajo se han expuesto en diferentes congresos nacionales e internacionales en forma de póster y comunicaciones orales.

Publicaciones:

1. Pascual JC, Córcoles D, Castaño J, Ginés JM, Gurrea A, Martín-Santos R, Garcia-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Hospitalization and pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder in a Psychiatric Emergency Service. *Psychiatric Services*, 2007; 58: 1199-1204
2. Pascual JC, Malagón A, Córcoles D, Gines JM, Soler J, Garcia-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Differences between natives and immigrants in the emergency presentation of patients with borderline personality disorder. *British Journal of Psychiatry* (Aceptado Febrero 2008)
3. Pascual JC, Madre M, Puigdemont D, Oller S, Corripio I, Díaz A, Faus G, Pérez V, Alvarez E. Estudio naturalístico: 100 episodios consecutivos de agitación psicomotriz en urgencias psiquiátricas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2006; 34(4): 239-244.
4. Pascual JC, Madre M, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Pérez V. Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39: 117-118.



PRÓLOGO

5. Pascual JC, Oller S, Soler J, Barrachina J, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in Acute Treatment of Borderline Personality Disorder in Psychiatric Emergencies Services. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004; 65:9, 1281-83.
6. Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, Pérez R, Tiana T, Barrachina J, Cebriá A, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the treatment of Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Journal Clinical Psychiatry*, 2008; 69: 603-608.

Artículos Anexos:

1. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, Pérez V. Validación de la Versión Española de la Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2004; 32(5): 293-298.
2. Pérez V, Barrachina J, Soler J, Pascual JC, Campins MJ, Puigdemont D, Alvarez E. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensible to detect changes. *Actas Españolas de psiquiatría*, 2007; 35 (4): 229-235
3. Soler J, Pascual JC, Campins MJ, Barrachina J, Alvarez E, Pérez V. A double-blind, placebo-controlled study of Borderline Personality Disorder: olanzapine plus Dialectical Behavior Therapy. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162: 1221-1224.

Presentación de pósters:

1. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Perez V, Pascual JC, Puigdemont D, Alvarez E. Validation of the Diagnostic Interview for Borderline Personality- Revised. Preliminary results" VIII International ISSPD Congress "Controversial issues in Personality Disorders". Florencia, Italia 2003.
2. Soler J, Pascual JC, Barrachina J, Campins MJ, Puigdemont D, Alvarez E, Perez V. Olanzapine and DBT treatment of BPD: A double-blind, placebo-controlled study. VIII International ISSPD Congress "Controversial issues in Personality Disorders". Florencia, Italia 2003.

3. Pascual JC, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in acute treatment of Borderline Personality Disorders in Psychiatric Emergency Services. VI ISSPD European Congress of Personality Disorders y V Congreso Nacional sobre Trastornos de la Personalidad. Zaragoza, España 2004.
4. Pascual JC, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Puigdemont D, Alvarez E, Perez V. Olanzapine plus Dialectical Behavior Therapy of patients with BPD. 157th Annual Meeting de la American Psychiatric Association. New York, USA 2004.
5. Madre M, Pascual JC, Gassó JM, Prieto M, Sanz E, Alvarez E. Estudio observacional de los episodios de agitación en un Servicio de Urgencias Psiquiátricas. VIII Congreso Nacional de Psiquiatría. Bilbao, España 2004.
6. Malagón A, Gabilondo A, Ginés JM, Pascual JC, Gurrea A, Aceña R, Bulbena A, García-Ribera C. ¿Son todos los inmigrantes iguales en Urgencias de Psiquiatría?. Distancia geográfica versus cultura. X Congreso Nacional de Psiquiatría. Sevilla, España 2006.
7. Córcoles D, Pascual JC, Castaño J, Ginés JM, Gurrea A, García-Ribera C, Bulbena A. Características clínicas y manejo terapéutico de los pacientes con Trastorno Límite de la personalidad en Urgencias de Psiquiatría. X Congreso Nacional de Psiquiatría. Sevilla, España 2006.
8. Pascual JC, Malagón A, Córcoles D, Ginés JM, Gabilondo A, Aceña R, Garcia-Ribera C, Bulbena A. Why immigrants visited at Psychiatry Emergency Services are not diagnosed as a Borderline Personality Disorder?. Differences according to region of origin. 2nd International Congress of Biological Psychiatry. Santiago de Chile, Chile 2007.
9. Pascual JC, Soler J, Tiana T, Barrachina J, Puigdemont D, Pérez Egea R, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the treatment of Borderline Personality Disorder: A double-blind, placebo-controlled study. 2nd International Congress of Biological Psychiatry. Santiago de Chile, Chile 2007.
10. Malagón A, Pascual JC, Ginés JM, Rodriguez L, Navinés R, Gurrea A, Garcia-Ribera C, Bulbena A. Are all immigrants similar in psychiatric emergency service? Differences according to region of origin. XX ECNP Congress. Viena, Austria 2007.



PRÓLOGO

Presentaciones orales:

1. Pascual JC, Fonseca F, Navinés R, Aceña R, Bulbena A, Martín-Santos R. An epidemiological survey of immigration admitted into a psychiatric emergency service: preliminary data. VI World Congress of the International Association for Emergency Psychiatry. Barcelona, España 2002.
2. Pascual JC, Barrachina J. Tratamiento farmacológico. Ponencia en el Simposium de "Trastorno Límite de la Personalidad. Constructo, Evaluación y Terapéutica" en el VII Congreso Nacional de Psiquiatría. Palma de Mallorca, España 2003.
3. Pérez V, Pascual JC, Puigdemont D, Alvarez E. Tratamiento combinado en el trastorno límite de la personalidad, pros y contras. Ponencia en VI ISSPD European Congress on Personality Disorders y V Congreso Nacional sobre Trastornos de la Personalidad. Zaragoza, España 2004.
4. Pascual JC, Soler J. Taller de evaluación y tratamiento del trastorno límite de la personalidad. Taller en el VIII Congreso Nacional de Psiquiatría. Bilbao, España 2004.
5. Madre M, Serra M, Escartí MJ, Pascual JC, Puigdemont D, Álvarez E. Estudio observacional de los episodios de agitación en un servicio de urgencias psiquiátricas. Ponencia en X Avanços en Psiquiatría. Tossa, España 2005.
6. Pascual JC. Manejo del paciente agitado. Ponencia en el XVII Congreso SEMES Galicia. A Coruña, España 2006.
7. Tiana T, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Pascual JC, Pérez V, Álvarez E. Escala d'impressió clínica global per al trastorn límit de la personalitat (ICG-TLP). Ponencia en la XXI Jornada de Teràpia del comportament i medicina conductual en la pràctica clínica". Barcelona, España 2006.
8. Pascual JC. Nuevas aportaciones en el tratamiento farmacológico del TLP. Ponencia en el symposium T. Límite de la Personalidad: ¿Hacia dónde va la investigación clínica actual?. VI Congreso Nacional de Trastornos de la Personalidad. Oviedo, España 2006.
9. Pérez V, Pascual JC, Soler J. Trastornos de personalidad. Taller en XII Avanços en Psiquiatría. Tossa, España 2007.

10. Malagón A, Pascual JC, Ginés JM, Navinés R, Gurrea A, Arcega JM, García-Ribera C, Bulbena A. Poblaciones especiales en urgencias de psiquiatría: inmigrantes y homeless. Ponencia en XII Avanços en Psiquiatría. Tossa, España 2007.

Capítulos de libros:

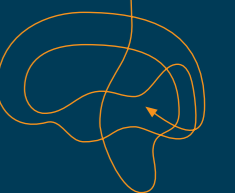
1. Pascual JC, Broster B, Pérez V, Alvarez E. Eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento del Trastorno Límite de la Personalidad. Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves. 1ª Ed. 2002, pág. 569-586.
2. Peris MD, Pascual JC. Tratamientos biológicos. Borderline. 1ª Ed. 2004, pág. 180-196.
3. Pascual JC, Pérez V, Soler J, Tiana T, Prieto M, Alvarez E. Tratamiento farmacológico del Trastorno Límite de la Personalidad. Posibilidades terapéuticas y límites en psiquiatría. 1ª Edición. 2007. Pág. 435-453.



ABREVIATURAS

5-HIAA	Ácido 5-Hidroxiindolacético	PANSS-EC	Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale
ACAI-TLP	Associació Catalana d'Ajuda i Investigació del Trastorn Límit de la Personalitat	SPI	Severity of Psychiatric Illness
ACES	Agitation Calmness Evaluation Scale	SCID-II	Structured Clinical Interview for DSM Axis II
APA	Asociación Americana de Psiquiatría	SCL-90	Symptom Checklist-90
BIS	Barrat Impulsiveness Scale.	TDC	Terapia Dialéctica-Conductual
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	TLP	Trastorno Límite de la Personalidad
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades		
DIB	Diagnostic Interview for Borderlines		
DIB-R	Diagnostic Interview for Borderlines-Revised		
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder		
ECG	Electrocardiograma		
EEG	Electroencefalograma		
EMEA	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos		
FDA	Food and Drug Administration		
GABA	Acido- γ -aminobutírico		
GEP	Escala de Gravedad Somática		
HAM-D	Escala Hamilton de Depresión		
HAM-A	Escala Hamilton de Ansiedad		
ICG	Impresión Clínica Global		
ICG-BPD	Impresión Clínica Global para Trastorno Límite de la Personalidad		
IMAO	Inhibidores de la Monoaminoxidasa		
IPDE	International Personality Disorder Examination		
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina		
OR	Odds Ratio		

ENFOQUE GENERAL DE LA TESIS





ENFOQUE GENERAL DE LA TESIS

El tratamiento de los pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP) es uno de los retos más difíciles a los que se enfrenta el psiquiatra en la práctica clínica diaria. Es un trastorno psiquiátrico grave y frecuente con una prevalencia aproximada de un 2% de la población general, un 10% de los pacientes visitados ambulatoriamente en psiquiatría y un 20 % de los pacientes hospitalizados (APA, 1994; APA, 2001). Los pacientes con TLP presentan una gran variedad de síntomas que, en ocasiones, afectan severamente a diferentes áreas como las relaciones interpersonales, la actividad laboral y la calidad de vida. Además, son pacientes que requieren una elevada asistencia psiquiátrica, son usuarios frecuentes de los Servicios de Urgencias y se calcula que entre el 8 y el 10% fallecen por suicidio consumado (APA, 2001; Paris et al., 1987; Stone, 1998).

El TLP genera en la actualidad un gran interés, tanto en el ámbito de la investigación como en el de la clínica, debido entre otras razones a su alta prevalencia, la elevada comorbilidad y las nuevas opciones terapéuticas disponibles. En el campo de la investigación se traduce en un aumento superior al 100% de los estudios publicados sobre el TLP entre 1994 y 2004 según el Medline. En el ámbito clínico y social, el TLP se está convirtiendo en un trastorno de elevada entidad en salud pública. Ésto se constata en Cataluña con la creación en 1999 de “l’Associació Catalana d’Ajuda i Investigació del Trastorn Límit de la Personalitat (ACAI-TLP)”, el desarrollo de múltiples páginas web sobre el trastorno, la creación de un Grupo de Trabajo por parte del Servei Català de la Salut sobre el TLP en el 2003 y la reciente creación de Unidades asistenciales específicas para su diagnóstico y tratamiento.

Los trastornos de la personalidad han sido una de las últimas áreas de la psiquiatría en ser abordadas desde una perspectiva psicobiológica. Históricamente, el tratamiento que se ofrecía se basaba únicamente en la psicoterapia psicodinámica o conductual. Sin embargo, en los últimos años la psiquiatría biológica en el campo de la personalidad ha facilitado que se considere como tratamiento más eficaz la combinación de psicoterapia y farmacoterapia especialmente en los síntomas y conductas que más alteran la calidad de vida. No obstante, en el campo del tratamiento farmacológico, la eficacia de los diferentes fármacos no está claramente demostrada y sigue provocando controversia. En la actualidad no existe ningún fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) o la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) con la indicación para el tratamiento del TLP. Según la última guía terapéutica de la APA y su posterior actualización del 2005 (APA, 2001; Old-



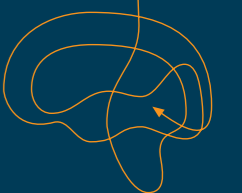
ENFOQUE GENERAL DE LA TESIS

ham, 2005), sólo se aconseja el tratamiento farmacológico sintomático durante episodios de descompensación para algunos síntomas característicos como la disregulación afectiva, impulsividad-descontrol conductual y alteraciones cognitivas.

A pesar de no disponer de la indicación terapéutica oficial, en la práctica clínica los psiquiatras usan antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, para tratar pacientes con TLP. La elección de antipsicóticos es especialmente frecuente en Urgencias de psiquiatría y en pacientes en situación de crisis cuando predomina el descontrol conductual, la impulsividad y la agresividad. Sin embargo, según la literatura médica, no hay estudios concluyentes que demuestren su eficacia. En los últimos 10 años no se ha realizado ningún ensayo clínico nuevo con antipsicóticos típicos en pacientes con TLP y, aunque se sigue recomendando su uso, parece ser una opción cada vez más cuestionada. En cambio, con la aparición de los antipsicóticos atípicos, se ha renovado el interés por su posible utilidad en el tratamiento del TLP. Hasta la fecha, los trabajos publicados sugieren su posible eficacia, sin embargo, no existe un nivel de evidencia científica que apoye su recomendación.

El objetivo general de la tesis es profundizar en el conocimiento de la práctica clínica habitual con pacientes con TLP y evaluar la efectividad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad en diferentes ámbitos asistenciales. Para ello, se han realizado trabajos naturalísticos que describen la práctica clínica que se realiza habitualmente en los servicios de urgencias psiquiátricas, ensayos clínicos abiertos con antipsicóticos atípicos realizados en urgencias con pacientes con TLP en situación de crisis y, finalmente, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo con ziprasidona, un nuevo antipsicótico atípico, en pacientes ambulatorios con TLP.

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Concepto

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es uno de los trastornos psiquiátricos más controvertido. La heterogeneidad de la presentación clínica del cuadro, su dificultad de conceptualización y la falta de unificación en las teorías sobre la personalidad ha derivado en una gran cantidad de términos y en un desacuerdo entre los distintos autores en cuanto a los atributos esenciales que caracterizan esta entidad (*Perry y Klerman, 1978*). Fue Stern en 1938 el primero en utilizar el término *borderline* en una publicación psicoanalítica para referirse a pacientes que no podían ser clasificados claramente en las categorías neuróticas o psicóticas denominándolos “grupo límite de la neurosis” (*Stern, 1938*). En los años posteriores diferentes autores utilizaron diferentes términos para referirse a estos pacientes: “esquizofrenia ambulatoria” (*Zilboorg, 1941*), “esquizofrenia pseudoneurótica” (*Hoch y Polatin, 1949*), “carácter psicótico” (*Frosch, 1964*) u “organización *borderline* de la personalidad” (*Kernberg, 1967*). En 1980 se incorpora por primera vez el “trastorno límite de la personalidad” como entidad definida en el DSM-III (*APA, 1980*). A pesar de las numerosas críticas y propuestas alternativas, este término se ha mantenido en posteriores revisiones incluido el actual DSM-IV-TR (*APA, 1994*). En la CIE-10 finalmente se incorporó como “trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad” con dos subtipos: límite e impulsivo (*OMS, 1992*) (*Tabla 1*).

Tabla 1. Términos utilizados para referirse al Trastorno Límite de la Personalidad

Autor	Año	Denominación
Stern	1938	Borderline
Zilboorg	1941	Esquizofrenia ambulatoria
Hoch y Polatin	1949	Esquizofrenia Pseudoneurótica
Knight	1953	Estado Borderline
Frosch	1964	Carácter Psicótico
Kernberg	1980	Organización <i>borderline</i> de la personalidad
DSM-III	1980	Trastorno Límite de la personalidad
CIE-10	1992	Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad

INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

El estado actual del concepto “borderline” puede sintetizarse en función de las distintas concepciones sobre el trastorno. Hay autores que lo consideran como un espectro del desorden esquizofrénico (concepto prevalente entre 1960-1970); como una forma grave de una organización estructural de la personalidad (Kernberg, 1967); como una forma específica de alteración de la personalidad que puede diagnosticarse al margen de los síndromes esquizofrénicos y de los estados neuróticos (Gunderson y Singer, 1975); como un espectro dentro de los trastornos afectivos (Akiskal et al., 1977); como un trastorno de los trastornos de los impulsos (Zanarini, 1993); y, en los últimos años, como una entidad relacionada con el trastorno por estrés post-traumático por la elevada frecuencia de antecedentes traumáticos (Kroll, 1993) (Tabla 2).

Tabla 2. Diferentes espectros en los que ha sido considerado el Trastorno Límite de la Personalidad

Autor	Año	Denominación
	1960-1970	Espectro de los trastornos esquizofrénicos
Kernberg	1967	Forma grave de la organización estructural de la personalidad
Gunderson	1975	Forma específica de alteración de la personalidad
Akiskal	1977	Espectro de los trastornos afectivos
Zanarini	1993	Espectro de los trastornos de los impulsos
Kroll	1993	Relacionado con el estrés postraumático

Epidemiología

El estudio epidemiológico de los trastornos de personalidad es especialmente complejo, debido, entre otros factores, a problemas metodológicos, la diversidad de los instrumentos de evaluación y la existencia de una elevada comorbilidad. La consecuencia de todo ello se traduce en una gran dificultad al comparar los datos obtenidos en diferentes épocas y países y con metodologías completamente diferentes (Molina et al., 2004).

Los estudios realizados en poblaciones clínicas han objetivado que es el trastorno de la personalidad más frecuente ya que entre el 30 y el 60% de los pacientes con trastorno de la personalidad tienen TLP (Molina et al., 2004). En términos generales, se estima que su prevalencia oscila entre el 1 y el 2% de la población general, entre un 11 y un 20% en pacientes ambulatorios y entre el 18 y el 32% en pacientes hospitalizados en unidades psiquiátricas (APA, 1994). Respecto a la distribución por sexos, es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación estimada de 3:1 (Widiger y Weisman, 1991). Cuando se realiza el diagnóstico, la mayoría de los pacientes tienen una edad comprendida entre los 19 y los 34 años y pertenecen a grupos de nivel socioeconómico medio (Swartz et al., 1990).

Etiopatogenia y Bases Biológicas

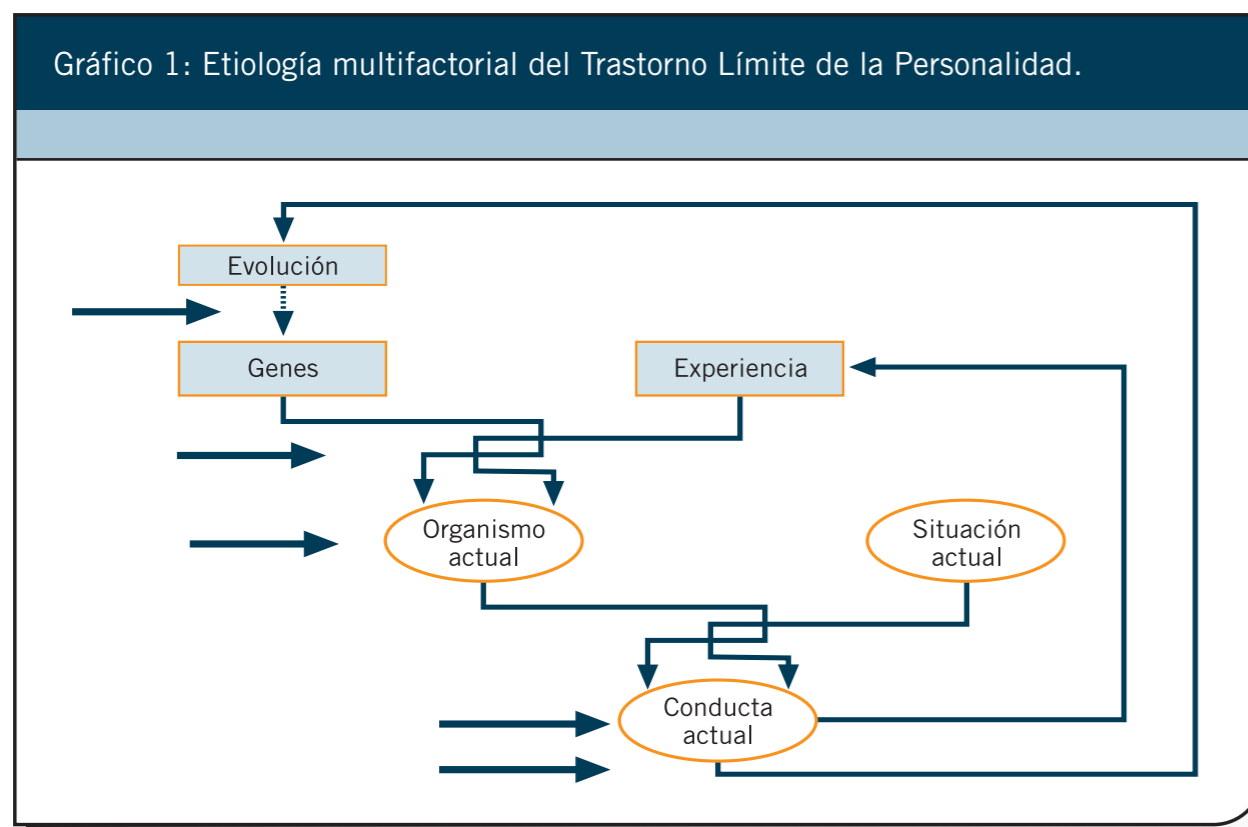
Desde la antigüedad ha suscitado interés el estudio del origen de lo que hoy llamamos personalidad. Hipócrates, y posteriormente Galeno en el siglo II, fueron los primeros en formular la teoría de los cuatro temperamentos para explicar por qué nos comportamos de forma distinta. Los cuatro temperamentos se describieron dependiendo de la influencia de ciertos humores corporales, se diferenciaba al melancólico y triste por el predominio de la bilis negra; al sanguíneo, con entusiasmo por influencia de la sangre; al colérico, irritable por la bilis amarilla; y al flemático, apático y lento por influencia de la flema (Catarineu y Gili, 1998).

Aunque no existen suficientes evidencias sobre los factores asociados a la aparición del TLP, hay un consenso general en que se trata de una etiología multifactorial destacando aspectos genéticos, aspectos biológicos e influencias psicosociales (Skodol et al., 2002). Probablemente exista una relación recíproca y circular entre las experiencias tempranas y las disfunciones biológicas, de forma que el individuo influye activamente produciendo reacciones del entorno que, por su parte, servirán para reforzar las tendencias biológicas básicas (Gráfico 1). Las características psicosociales que se han descrito que pueden favorecer el desarrollo de la personalidad límite es el caos familiar, el abandono traumático, los valores familiares que impiden la autonomía y favorecen la dependencia y, finalmente, una familia que ofrece atenciones sólo cuando el individuo se

INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

siente desgraciado (*Millon, 2001*). Otro de los factores psicosociales que en los últimos años se ha postulado repetidamente es la existencia de abusos en la infancia. Inicialmente se le otorgó un papel fundamental en la etiopatogenia ya que se describió una incidencia muy elevada hasta el punto de ser considerado una entidad relacionada con el trastorno por estrés post-traumático (*Perry y Herman, 1993*). Sin embargo, en un reciente metaanálisis en el que se revisaban los trabajos publicados sobre este tema, no se confirma la relación entre abuso sexual en la infancia y el trastorno límite de la personalidad (*Fossati et al., 1999*).

Gráfico 1: Etiología multifactorial del Trastorno Límite de la Personalidad.



Respecto a la influencia genética, recientemente ha aumentado el interés por el estudio de la genética en la etiología de la personalidad. El TLP es aproximadamente cinco veces más frecuente en los familiares de primer grado de quienes tienen el trastorno que en la población general (*APA, 1994*). La existencia de un mayor porcentaje de trastornos del ánimo entre los familiares de los pacientes límites también podría sugerir un factor etiológico

común entre el TLP y los trastornos del estado de ánimo (*Riso et al., 2000*). Este riesgo familiar aumentado también se ha descrito para los trastornos relacionados con consumo de sustancias y el trastorno antisocial (*Pope et al., 1983*). Hay otros estudios familiares que apoyan la idea de que son determinados rasgos como la inestabilidad afectiva o la impulsividad lo que se hereda. Algunos estudios con gemelos mostraron que la heredabilidad de algunos rasgos del trastorno oscilaba entre 35-65%, por ejemplo, *Torgersen et al. (1994)* señalan una herencia genética de la impulsividad mucho mayor que la herencia global del trastorno de la personalidad.

El interés por el estudio de las bases biológicas de la personalidad ha aparecido en los últimos 20 años. Desde que *Eysenck (1981)* enfatizara la importancia de las bases biológicas de la personalidad y posteriormente se observara que el temperamento podía influir en la regulación biológica de la percepción, cognición, afecto, impulsividad y por tanto en la conducta, el interés por la perspectiva psicobiológica del carácter ha motivado la búsqueda de disfunciones biológicas en estos pacientes. A medida que avanzan los conocimientos fisiopatológicos en psiquiatría, se conoce mejor la relación entre los diferentes neurotransmisores y algunas de las dimensiones de la personalidad (*Soloff, 2000*). Hasta la fecha, las anomalías biológicas encontradas no se corresponden con un tipo específico de trastorno de personalidad sino con dimensiones como la impulsividad o la reactividad al estrés que pueden ser comunes a varios trastornos (*Díaz-Marsá et al., 2004*). Actualmente se considera el TLP como un trastorno sindrómico y los síntomas predominantes se pueden clasificar en cuatro áreas: área cognitiva, disregulación afectiva, descontrol de la impulsividad-conducta y problemas en las relaciones interpersonales. Estas áreas se han relacionado con diferentes disfunciones biológicas.

La disfunción de los procesos cognitivos parece estar relacionada con trastornos de la actividad frontal. Por ejemplo, algunos estudios preliminares con neuroimagen funcional sugieren una disminución del flujo cerebral frontal durante las funciones ejecutivas (*Goyer et al., 1994*). Otros hallazgos sugieren que una disminución de la actividad metabólica en áreas orbitofrontales y frontales se correlaciona con un pobre control de la impulsividad y peor función ejecutiva (*McCloskey et al., 2005; Díaz-Marsá et al., 2004*). Se ha descrito que una actividad dopaminérgica disminuida en áreas frontales, especialmente en el área

INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

prefrontal, puede influir en el funcionamiento cognitivo de estos pacientes (*Skodol et al., 2002*). Apoyando estos hallazgos, parece que los déficits cognitivos en estos pacientes mejoran con la administración de agonistas dopaminérgicos como las anfetaminas (*Schulz et al., 1988*).

Respecto a la dimensión inestabilidad emocional, se han sugerido varios neurotransmisores implicados en la regulación del estado anímico. Múltiples estudios han relacionado una disfunción serotoninérgica con los estados depresivos y el humor disfórico; además, hay evidencias de la eficacia de fármacos serotoninérgicos como estabilizadores del ánimo en pacientes con TLP (*Salzmann et al., 1995; Coccaro y Kavoussi 1997; Skodol et al., 2002*). También se ha demostrado la implicación de la acetilcolina en la regulación del tono anímico endógeno. La activación de acetilcolina mediante la administración de agonistas muscarínicos produce estados de disforia y labilidad emocional en estos sujetos (*Kellner et al., 1987*). También se ha objetivado que pacientes con TLP presentan una hipersensibilidad colinérgica. Estos pacientes, tras la administración de un colinomimético presentaban una reducción de la latencia REM significativamente mayor que los controles (*Gastó y Vallejo, 1990*). Por otra parte, una actividad aumentada del sistema noradrenérgico se ha relacionado con el arousal emocional y la reactividad así como con una mayor interacción con el entorno (*Levine et al., 1990*). Se ha sugerido que la combinación de un incremento noradrenérgico con una reducción de la actividad serotoninérgica puede provocar de forma sinérgica un aumento de la irritabilidad y reacciones agresivas (*Skodol et al., 2002*).

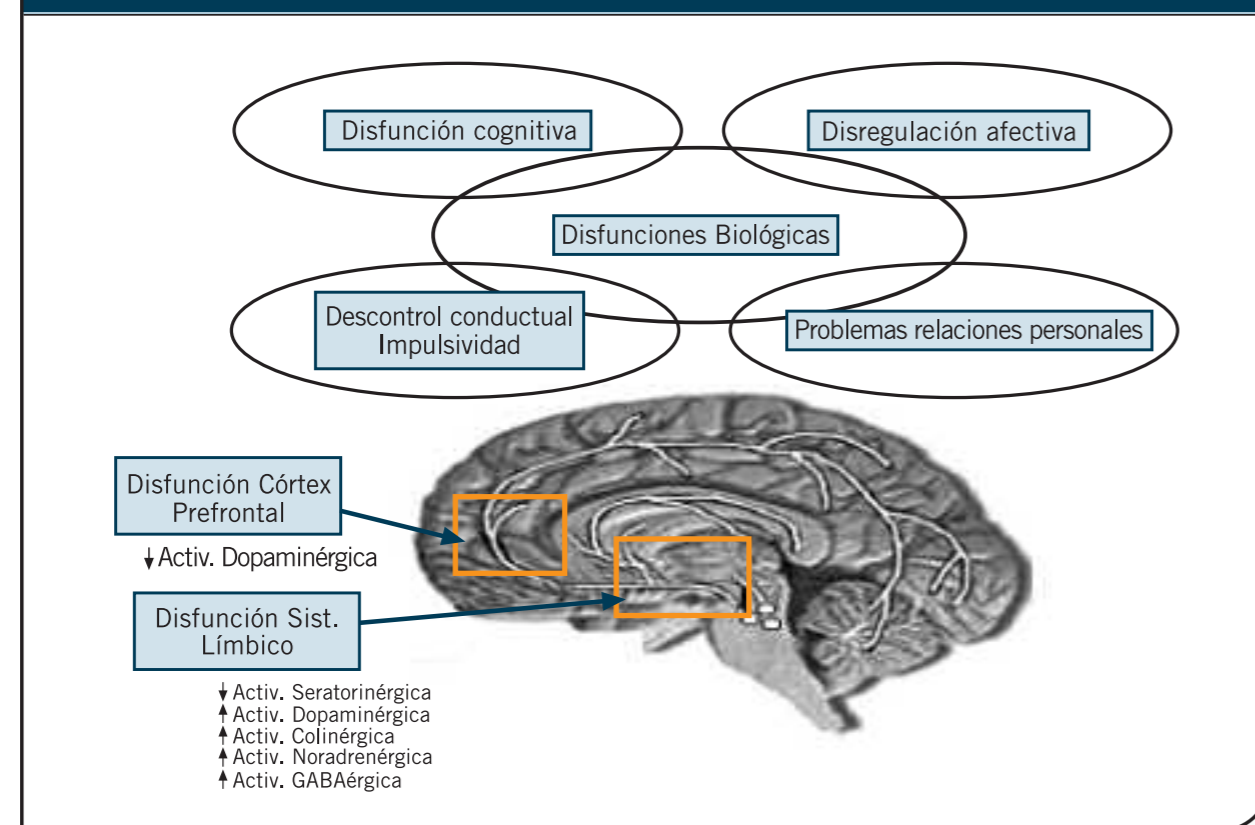
La impulsividad y el control de la conducta es la dimensión más estudiada desde una perspectiva biológica ya que existen numerosos estudios que relacionan la conducta impulsiva con alteraciones biológicas concretas a nivel neuroquímico, a nivel anatómico y a nivel funcional. Se ha descrito una relación entre la conducta impulsiva y alteraciones en la actividad de algunos neurotransmisores, principalmente en las monoaminas como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, así como también en el sistema GABAérgico. Una hipofunción serotoninérgica y del sistema GABA junto a una hiperactividad noradrenérgica y dopaminérgica parece correlacionarse con un mayor riesgo de conductas impulsivas (*Coccaro et al., 1989; Skodol et al., 2002*). Los estudios realiza-

dos en humanos, evidencian la relación entre impulsividad-agresividad e hipofunción serotoninérgica, por ejemplo, hay estudios que correlacionan la conducta suicida y los actos agresivos impulsivos con niveles bajos de 5-HIAA (*Brown et al., 1982; Coccaro, 1989*). Así mismo, *Coccaro et al. (1989)* también encontraron que pacientes con trastornos de la personalidad y conductas agresivas impulsivas presentaban una menor respuesta a la fenfluramina (fármaco que favorece la liberación de serotonina), lo que indicaría una hipofunción del sistema serotoninérgico. También hay evidencias de alteraciones en los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos en la conducta impulsiva. Se ha postulado el posible rol del balance serotonina-dopamina en la conducta impulsiva, en el que la serotonina, mediante proyecciones del núcleo dorsal del rafe hacia la amígdala, inhibiría la actividad dopaminérgica. Finalmente, hay estudios que sugieren que el sistema GABA intervendría como un sistema inhibidor de la conducta agresiva, y que una alteración de estas neuronas favorecería la conducta agresiva (*Eichelman, 1987*). Lesiones anatómicas cerebrales, principalmente a nivel del córtex frontal también se han relacionado con la fisiopatología de la impulsividad. Estudios de neuroimagen en personas impulsivas y agresivas con trastornos de personalidad, muestran una disminución de la actividad metabólica en el cortex prefrontal orbital y medial (*Brown et al., 1982; Raine et al., 1997*). Finalmente también se ha descrito una mayor frecuencia de ondas lentas en el EEG y una reducción de la latencia de respuesta en los potenciales evocados (*Claridge, 1985*).

En resumen, dependiendo de las distintas dimensiones alteradas que componen el TLP, los indicadores biológicos que se han relacionado serían: déficit de la actividad dopaminérgica frontal (alteraciones cognitivas) pero con una hiperactividad dopaminérgica subcortical (relacionada con la impulsividad); hiperactividad colinérgica y noradrenérgica y finalmente una hipoactividad serotoninérgica relacionada con la inestabilidad anímica y la impulsividad. Actualmente se postula como posible hipótesis de la etiología biológica del TLP una disfunción del circuito fronto-amigdalario. Existiría por una parte una hiperactividad amigdalario que provocaría un estado de hiperreactividad emocional y, por otra, una disfunción a nivel prefrontal que provocaría un fracaso en la correcta regulación de estas emociones negativas (*New et al., 2007; Silbersweig et al., 2007*) (Gráfico 2).

INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Gráfico 2: Áreas clínicas disfuncionales y bases biológicas del Trastorno Límite de la Personalidad.



Características Clínicas

El TLP es un trastorno complejo que se caracteriza por un patrón general de inestabilidad en la regulación de las emociones, en las relaciones interpersonales, la autoimagen y el control de los impulsos (APA, 1994). Actualmente no existe un acuerdo en definir cuál es la característica principal del trastorno, mientras que para algunos sería la disregulación afectiva y emocional, para otros sería la impulsividad o las dificultades en las relaciones interpersonales. Varios autores han descrito algunas áreas sintomatológicas características y bien diferenciadas, Zanarini (1993), en su descripción del trastorno, establecen cuatro áreas alteradas: la afectividad, la cognición, los patrones de acción impulsivos y las relaciones interpersonales.

Una característica de la personalidad límite es la intensidad y la variabilidad de los estados de ánimo (APA, 1994). Los cambios de ánimo son imprevisibles, muy frecuentes y suelen deberse a una elevada reactividad ante acontecimientos ambientales. Estos pacientes muestran respuestas más intensas como por ejemplo episodios de disforia intensa e irritabilidad que suelen durar horas. El estado de ánimo básico de tipo disfórico suele ser interrumpido por periodos de ira, angustia o desesperación. Aunque algunos autores lo han relacionado con el temperamento ciclotímico y el trastorno bipolar (Akiskal et al., 1977), son raras las ocasiones en las que aparece un estado de bienestar o satisfacción. También es frecuente que los pacientes con TLP estén atormentados por sentimientos crónicos de vacío y de soledad, se aburran con facilidad y siempre estén buscando llenar la sensación de vacío.

En el área cognitiva se incluyen los pensamientos extravagantes, las experiencias perceptuales no usuales, las experiencias paranoides no delirantes y las cuasi psicóticas. En ocasiones, durante periodos de estrés intenso, pueden presentar ideación paranoide transitoria o síntomas disociativos como despersonalización y amnesia (APA, 1994; Barrachina y Pérez, 2004).

En el área de la impulsividad destaca la marcada predisposición a actuar sin tener en cuenta las consecuencias de sus actos (APA, 1994). Pueden gastar dinero irresponsablemente, apostar, abusar de sustancias, darse atracones, promiscuidad sexual sin control y conducir temerariamente. En este sentido, destacan de forma característica las conductas autodestructivas. Los acontecimientos externos frustrantes y la aparición de emociones intensas preceden a los episodios de autolesiones. Los sujetos con TLP pueden presentar autolesiones de distinta gravedad, son frecuentes las sobreingestas de fármacos o las autolesiones con intención finalista, desde llamar la atención de los demás, a expresar ira o incluso como alivio de la ansiedad. Sin embargo, en otras ocasiones son intentos de suicidio graves, aproximadamente entre el 8 y 10% fallecen por suicidio consumado (Stone, 1998).

En la última área, las relaciones interpersonales, destaca la intolerancia a la soledad, el miedo al abandono, la dependencia y las relaciones tormentosas. Son pacientes a la vez dependientes y hostiles que mantienen relaciones conflictivas con los demás (APA, 1994). Pueden ser muy dependientes de familiares y pareja pero a la vez expresan una intensa ira

INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

cuando se sienten decepcionados. El temor a ser abandonados provoca actos para evitarlo como gestos impulsivos o conductas autolíticas. Tienden a distorsionar sus relaciones con los demás, pueden inicialmente idealizar, sin embargo, cambian rápidamente a la devaluación si piensan que no les prestan suficiente atención. Estos problemas en las relaciones interpersonales también alteran la relación con el terapeuta provocando abandonos de terapia, regresiones en la evolución y problemas de contratransferencia.

Diagnóstico

La heterogeneidad clínica es característica en el TLP, esto ha motivado que se haya utilizado el término en ocasiones para etiquetar, de forma errónea, casos complejos difícilmente ubicables en otras categorías nosológicas. La actual clasificación del DSM-IV se basa en el cumplimiento de una serie de criterios para su diagnóstico exigiendo que se cumplan cinco de los nueve criterios presentes. Así pues, usando el DSM-IV podríamos obtener 151 combinaciones diferentes de criterios que permitirían el diagnóstico de TLP y dos pacientes podrían coincidir en uno solo de estos criterios. Esta situación permite la existencia de esta gran heterogeneidad (Lieb et al., 2004; Skodol et al., 2002).

Aunque la psicopatología de los pacientes límites es muy compleja, en los últimos años se diagnostica con más precisión gracias al mayor interés en la investigación de este trastorno y al desarrollo de nuevos instrumentos de evaluación. Para un correcto diagnóstico es imprescindible una adecuada entrevista clínica obteniendo información por parte del paciente y otras fuentes externas como familiares o pareja. También son necesarios instrumentos de evaluación de la personalidad. Si bien se suelen utilizar entrevistas globales como la SCID-II (*Structured Clinical Interview for DSM Axis II*) (Spitzer et al., 1990) o la IPDE (*Internacional Personality Disorder Examination*) (Loranger et al., 1994), las entrevistas específicas para el TLP mejoran la fiabilidad diagnóstica al focalizarse únicamente en un trastorno de forma más detallada. Gunderson et al. (1981) diseñó una entrevista estructurada, la DIB (*Diagnostic Interview for Borderline Patients*) para conseguir fiabilidad diagnóstica en el caso específico de los pacientes con TLP. Permitía determinar la gravedad del trastorno y evaluar 5 ámbitos de contenido: adaptación social, patrones de acción impulsivos, afectos, cognición y relaciones interpersonales. En 1989 aparece la DIB-R

(*Diagnostic Interview for Borderlines Revised*), una versión revisada de la entrevista para mejorar la validez discriminante respecto a otros trastornos del Eje II (Zanarini et al., 1989). La duración de la entrevista es de 45-60 minutos y limita la exploración a los 2 años previos a la entrevista. Recientemente se ha validado una versión en castellano de la DIB-R que mantiene la buena consistencia interna, fiabilidad interevaluadora y validez discriminativa del instrumento original (Barrachina et al., 2004) (Anexo 1).

Uno de los aspectos más debatidos y cuestionados se refiere a qué tipo de modelo, categorial o dimensional, define mejor el trastorno de la personalidad. Dado que la aproximación dimensional no ofrece una solución al problema diagnóstico, en la actualidad nos basamos mayoritariamente en las principales clasificaciones internacionales categoriales: el DSM-IV-R y CIE-10. Es en 1980 con el DSM-III cuando se incluye el trastorno límite de la personalidad por primera vez en una clasificación internacional (APA, 1980). En las sucesivas clasificaciones se producen cambios dirigidos a incrementar la validez de las categorías, en el DSM-III-R prácticamente se duplican los criterios, y en el DSM-IV se introdujeron cambios menores añadiendo un único criterio para representar la ideación paranoide o síntomas disociativos (Tabla 3).

En la décima versión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) (OMS, 1992), se denomina al TLP como “trastorno emocionalmente inestable” de la personalidad. Se diferencian dos variantes, el subtipo impulsivo que se corresponde con el trastorno explosivo de la personalidad de la CIE-9 y se caracteriza por la inestabilidad emocional y la ausencia del control de los impulsos. El subtipo límite presenta una imagen alterada, sentimientos crónicos de vacío y una tendencia a implicarse en relaciones intensas e inestables que provocan crisis emocionales y esfuerzos frenéticos por evitar el abandono así como comportamientos autolesivos (Tabla 3).

Diagnóstico diferencial y comorbilidad

A pesar del esfuerzo por definir el TLP como una categoría precisa, la realidad es que frecuentemente se aplica a una población relativamente heterogénea. Dada la diversidad de síntomas que afectan al TLP es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial con otros trastornos tanto del Eje I como con otros trastornos de personalidad. Es importante

INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Tabla 3. Clasificación y criterios diagnósticos del Trastorno Límite de la Personalidad según el DSM-IV-R e ICD-10 (Trastorno de la personalidad emocionalmente inestable Tipo Límite).

DSM IV	ICD-10
<p>Un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad, y una notable impulsividad, que comienzan al principio de la edad adulta y se dan en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes ítems:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frenéticos esfuerzos para evitar un abandono real o imaginado (Nota: No incluir los comportamientos suicidas o de automutilación que se recogen en el criterio 5). 2. Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de idealización y devaluación. 3. Alteración de la identidad: autoimagen o sentido de sí mismo acusada y persistentemente inestable. 4. Impulsividad en al menos dos áreas, que es potencialmente dañina para sí mismo (p.ej., gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida). Nota: No incluir los comportamientos suicidas o de automutilación que se recogen en el criterio 5. 5. Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes, o comportamientos de automutilación. 6. Inestabilidad afectiva debida a una notable reactividad del estado de ánimo (p.ej., episodios de intensa disforia, irritabilidad o ansiedad, que suelen durar unas horas y rara vez unos días). 7. Sentimientos crónicos de vacío. 8. Ira inapropiada e intensa o dificultades para controlar la ira (p.ej., muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes). 9. Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves. 	<p>F60.3 Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad</p> <p>F60.30 Tipo Impulsivo</p> <p>A. Debe cumplir los criterios generales de Tr. De la Personalidad (F60).</p> <p>B. Al menos tres de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser el (2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Marcada predisposición a actuar de forma inesperada y sin tener en cuenta las consecuencias. 2. Marcada predisposición a un comportamiento pendenciero y a tener conflictos con los demás, en especial cuando los actos impulsivos con impedidos o censurados. 3. Predisposición para los arrebatos de ira y violencia, con incapacidad para controlar las propias conductas explosivas. 4. Dificultad para mantener actividades duraderas que no ofrezcan recompensa inmediata. 5. Humor inestable y caprichoso. <p>F60.31 Tipo "Borderline"</p> <p>A. Debe cumplir los criterios generales de Tr. De la Personalidad (F60).</p> <p>B. Deben estar presentes al menos tres de los síntomas mencionados (F60.30), además de al menos dos de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Alteraciones y dudas acerca de la imagen de sí mismo, de los propios objetivos y preferencias íntimas (incluyendo las sexuales). 7. Facilidad para verse implicados en relaciones intensas e inestables, que a menudo terminan en crisis sentimentales. 8. Esfuerzos excesivos para evitar ser abandonados. 9. Reiteradas amenazas o actos de autoagresión. 10. Sentimientos crónicos de vacío.

el diagnóstico diferencial principalmente con trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad aunque hay que tener en cuenta que pueden presentarse asociados de forma comórbida. También se tiene que diferenciar de los síntomas que pueden aparecer en el contexto de consumo de sustancias pero que desaparecen en épocas de abstinencia.

Otros trastornos de la personalidad se pueden confundir con el TLP por presentar características comunes. Puede ser difícil establecer diferencias con el trastorno histriónico de la personalidad aunque el TLP se diferencia en que presenta conductas autodestructivas, rupturas bruscas de las relaciones personales y por los sentimientos profundos de vacío. Al igual que el trastorno esquizotípico, pueden presentar ideas paranoides pero en el TLP suelen ser pasajeras y reactivas a acontecimientos externos. Con el trastorno paranoide y el narcisista se diferencia en que estos pacientes no suelen presentar conductas autolesivas, impulsividad o preocupaciones por el abandono. Con el trastorno antisocial de la personalidad se diferencia en que las conductas manipulativas suelen ser para lograr provecho, gratificación o poder mientras que en el TLP va dirigido a lograr el interés de personas cercanas. El trastorno de la personalidad por dependencia también muestra miedo al abandono pero no suele presentar cólera, vacío o inestabilidad en las relaciones personales.

Finalmente, dada la amplia variedad de síntomas clínicos, hay que señalar la elevada probabilidad de presentar trastornos comórbidos. Respecto a los trastornos afectivos, las tasas de trastornos depresivos en pacientes TLP oscilarían entre el 40 y el 87%, siendo el trastorno depresivo mayor el diagnóstico de Eje I más común (*Barrachina y Pérez, 2004; Zanarini et al., 1998a*). En diferentes trabajos se muestra una tasa de comorbilidad con trastornos de ansiedad o trastornos psicóticos menor. También se ha descrito que los varones diagnosticados de TLP tienen tasas mayores de comorbilidad con trastornos por consumo de sustancias, principalmente alcohol, y las mujeres con TLP con trastornos de la conducta alimentaria, especialmente con la bulimia (*Zanarini et al., 1998a*). Finalmente, se ha descrito que el trastorno por estrés post-traumático también es un trastorno comórbido frecuente en los pacientes con TLP.

La presencia de comorbilidad entre los diferentes trastornos de la Personalidad en el Eje II es muy frecuente. En el caso del TLP, destaca la comorbilidad con el trastorno por depen-



INTRODUCCIÓN GENERAL AL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

dencia con tasas del 50%, el trastorno evitativo con el 40%, el trastorno paranoide con el 30%, con el trastorno antisocial 20-25% (principalmente en hombres) y con el trastorno histriónico con tasas que oscilan entre el 25 y el 63% (*Barrachina y Pérez, 2004; Zanarini et al., 1998b*).

Curso y pronóstico

Aunque la evolución de los pacientes con TLP es variable, se ha descrito una tendencia a la mejoría a lo largo del tiempo de modo que a partir de la cuarta o quinta década de la vida se logra una cierta estabilidad en las relaciones personales y el funcionamiento laboral (*Seive et al., 2002; Paris 2003; Zanarini et al., 2003*). En un estudio de seguimiento a seis años, un tercio de los pacientes presentaron remisión a los dos años (no presentar criterios diagnósticos DSM-III-R), la mitad a los cuatro años y dos terceras partes a los seis años (*Zanarini et al., 2003*). Los síntomas impulsivos tuvieron la evolución más favorable, en especial las automutilaciones, el abuso de tóxicos y la promiscuidad sexual. En segundo lugar los síntomas cognitivos y las relaciones interpersonales. Finalmente los síntomas afectivos fueron los que menos remitieron ya que la mayoría seguían presentando un afecto disfórico. Esto confirmaría el optimismo sobre la evolución esperanzadora del trastorno.

Los diferentes estudios de seguimiento a quince años publicados (*Plakun et al., 1985; McGlashan, 1986; Paris et al., 1987*) ofrecieron resultados similares. Todos mostraban una evolución general favorable con dificultades moderadas pero dentro del rango de la normalidad, la mayoría tenían un trabajo así como una vida social aceptable. *Paris et al. (1987)* encontraron que sólo el 25% seguían cumpliendo criterios para el TLP pero con mejorías en todas las escalas de la DIB-R. Aunque con mejor funcionamiento global, continúan presentando cierto grado de disfunción en distintas áreas y entre el 8-10% fallecen por suicidio consumado siendo la mayor tasa en los primeros cinco años. En un estudio de seguimiento a 27 años, *Paris (2003)* señala que la mayoría de pacientes funcionaban aún mejor que la valoración a los quince años, sólo un 8% cumplía criterios para TLP y un 22% cumplían criterios para trastorno distímico.

La mayoría de los autores sugieren que estos resultados muestran dos tipos distintos de síntomas. Por una parte las manifestaciones agudas que incluirían las automutilaciones, gestos autolíticos, clínica psicótica y problemas de contratransferencia; estarían relacionados con las crisis o con la necesidad de hospitalización y parecen evolucionar favorablemente con los años. Por otra, los aspectos más temperamentales como los sentimientos crónicos de vacío o rabia, la dificultad para tolerar la soledad, los temores al abandono y la suspicacia que serían más estables en el tiempo y de peor evolución.



TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD EN CRISIS: MANEJO CLÍNICO.

El paciente con TLP, como se ha comentado previamente, presenta síntomas estables en el tiempo como los sentimientos crónicos de vacío o la dificultad para tolerar la soledad. Estos pacientes no es frecuente que consulten a los servicios de psiquiatría por estos motivos y pueden tener un funcionamiento relativamente aceptable durante largos periodos de tiempo, en especial cuando disponen de un entorno que ofrece estabilidad. Sin embargo, ante acontecimientos ambientales negativos como los conflictos interpersonales, fracasan los mecanismos de resolución de problemas, aparecen crisis intensas y las demandas de asistencia psiquiátrica urgente. Esta elevada reactividad se suele manifestar con ánimo disfórico, clínica ansiosa, gestos autolíticos, episodios de ira y agresividad y clínica psicótica autolimitada (APA, 2001; Paris et al., 1987; Seive et al., 2002). Durante estas situaciones de crisis se manifiestan los síntomas más severos y es cuando acuden a los servicios de urgencias psiquiátricas por trastornos conductuales y elevado riesgo suicida.

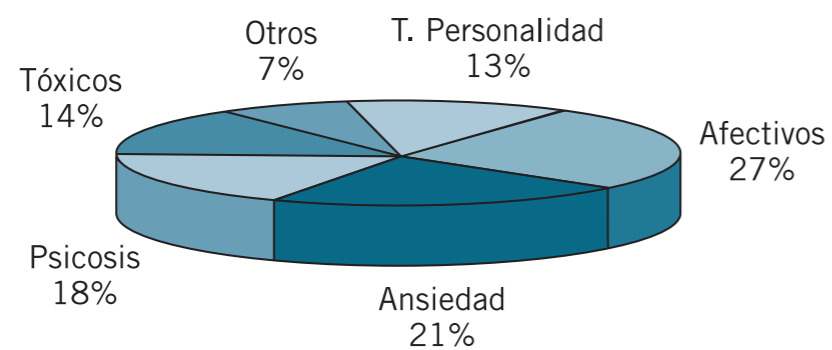
TLP en Urgencias

Los pacientes con TLP son usuarios habituales de los servicios de urgencias. El *Gráfico 3* muestra los diagnósticos al alta del servicio de urgencias del Hospital del Mar de Barcelona. El 13% de las visitas presentaron la orientación diagnóstica principal de trastorno de la personalidad siendo en su mayoría pacientes con TLP. Si se tiene en cuenta que en urgencias se suelen realizar diagnósticos sindrómicos principalmente síndrome depresivo, ansioso o consumo de tóxicos, y que muchos de ellos pueden presentar de forma comórbida trastornos de personalidad, se puede estimar una elevada prevalencia del diagnóstico de TLP entre los pacientes visitados visitas en las urgencias psiquiátricas. Además, es un diagnóstico asociado a elevada frecuentación de los servicios de urgencias (Malagón et al., 2007).

Los pacientes con TLP suelen acudir a Urgencias en situación de crisis presentando episodios de agitación con riesgo de auto y heteroagresividad, intentos de suicidio, clínica paranoide autolimitada, intensa clínica ansiosa-depresiva, irritabilidad y descontrol conductual. Un paciente con TLP en crisis puede suponer serias dificultades de manejo, provocando frecuentemente reacciones contratransferenciales negativas. En estas situaciones

TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD EN CRISIS: MANEJO CLÍNICO

Gráfico 3: Diagnósticos al alta del Servicio de Urgencias de psiquiatría del Hospital del Mar de Barcelona.



es importante la utilización de herramientas psicológicas de intervención en crisis así como un manejo farmacológico apropiado. Es importante atender tanto las emociones del paciente como el contenido de la situación sin juzgar y validando estas emociones. Se debe analizar el problema focalizando en el momento actual e intentando identificar los acontecimientos claves que motivan la crisis. Se debe centrar en la solución del problema planteando alternativas y reforzando las respuestas adaptativas. Al mismo tiempo que se valida, se debe insistir en la necesidad de tolerar las emociones negativas y dolorosas que forman parte de la vida. Finalmente, se debe llegar a un acuerdo en cuanto al plan de acción y anticipar una posible reaparición de la crisis ante emociones negativas y planear estrategias de afrontamiento al respecto (*Linehan, 1993*).

En cuanto al tratamiento farmacológico, destaca la ausencia de estudios en la literatura médica con muestras específicas de pacientes con TLP en urgencias o en situación de crisis. Las Guías Terapéutica recomiendan tratamientos sintomáticos para cada una de las áreas disfuncionales, sin embargo, el paciente con TLP en crisis suele presentar a la vez alteraciones en todas las áreas: desbordamiento emocional, episodios de ira y rabia, impulsividad, autolesiones e incluso clínica “psicótica-like”. Esta situación dificulta el algoritmo de tratamiento farmacológico recomendable.

Ante la presencia de un paciente con TLP en situación de crisis, el psiquiatra de urgencias frecuentemente debe tomar decisiones para las que no existe un consenso en las guías clínicas. Evaluar las ventajas y desventajas de la hospitalización y de iniciar tratamiento farmacológico desde urgencias ante el riesgo autolítico o de agitación psicomotriz son dos de las eventualidades más conflictivas que nos podemos encontrar en la práctica clínica en Urgencias.

TLP y riesgo autolítico

Pensamientos suicidas, gestos e intentos autolíticos son muy frecuentes en los pacientes con TLP. Entre el 67 y 76% de estos pacientes han realizado un intento de suicidio en su vida, el 64% un intento grave (*Soloff et al., 1994*) y se calcula que la mortalidad por suicidio consumado es alrededor del 10% (*APA, 2001*). Además, el 25% de los pacientes que realizan intentos de suicidio presentan un trastorno de la personalidad, siendo el más frecuente el trastorno límite. Estos pacientes tienden a realizar tentativas autolíticas repetidas llegando a ser frequentadores de los servicios de urgencias por este motivo. En ocasiones, la finalidad letal es menos revelante que la “función de comunicación” por lo que a veces se convierte en una estrategia de afrontamiento del estrés; en otras, en un mecanismo para provocar cambios ambientales o para solicitar un ingreso psiquiátrico.

En ocasiones hay serias dificultades para valorar correctamente el riesgo de suicidio y la necesidad de hospitalización de estos pacientes. En este sentido sigue sin haber consenso en cuanto a las indicaciones de ingreso. La última *Guía de la APA (2001)* aconseja el ingreso ante episodios psicóticos, intentos de suicidio graves, autolesiones o pensamientos suicidas si el terapeuta sospecha un riesgo posible. Sin embargo, otros autores como *Paris (2004)* o *Linehan (1993)* lo desaconsejan en las dos últimas razones ya que consideran que podría provocar frecuentes y prolongados ingresos que serían regresivos para el proceso terapéutico. Otros autores, incluso recomiendan evitar completamente el ingreso psiquiátrico (*Dawson y MacMillan, 1993*). Ante esta controversia, el psiquiatra de urgencias se encuentra con la disyuntiva de tener que tomar decisiones difíciles. Por una parte el ingreso tranquilizaría a la familia y “protegería” al psiquiatra, sin embargo, frecuentemente será

TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD EN CRISIS: MANEJO CLÍNICO

contraproducente para la evolución del paciente a medio y largo plazo. Por otra, decidir evitar la hospitalización supone un riesgo de escalada de los síntomas y de nuevos gestos autolíticos más graves.

Ante esta situación, si bien las intervenciones psicoterapéuticas en crisis suelen ser útiles (*Linehan, 1993*), también puede ser efectivo un tratamiento farmacológico con el objetivo de disminuir la ansiedad y la elevada reactividad emocional ante acontecimientos ambientales, favoreciendo el retorno rápido a la línea base y a la estabilidad. No existen estudios clínicos en la literatura médica sobre la posible utilidad de fármacos en estas situaciones agudas. Las benzodiazepinas podrían ser útiles pero suelen estar contraindicadas por el riesgo de adicción y por la posible aparición de reacciones paradójicas aumentando incluso el riesgo autolítico (*Cowdry y Gardner, 1998*). Los antipsicóticos clásicos y el litio, si bien pueden ser eficaces, son mal tolerados y de gran letalidad en caso de sobreingesta. Se ha descrito que algunos antipsicóticos atípicos, por su efecto sedante y su acción serotoninérgica, podrían ser a priori eficaces en determinadas situaciones (*Ros et al., 2004*).

TLP y agitación psicomotriz

En segundo lugar, una situación relativamente frecuente y grave es el descontrol conductual grave, la agitación psicomotriz y el riesgo de agresividad. Ante un paciente con TLP en situación de crisis resulta imprescindible llevar a cabo una intervención inmediata, efectiva y que permita un rápido control de la situación, disminuyendo el riesgo de auto y heteroagresividad. Si bien no existe ningún fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento específico en pacientes con TLP ni se han realizado estudios clínicos con estos pacientes en estas situaciones, se suelen recomendar en estos casos el tratamiento habitual para pacientes agitados con trastornos psicóticos o maníacos.

Las benzodiazepinas han sido utilizadas para el tratamiento de la agitación aguda (*Curier et al., 2004a*). Estos fármacos pueden ser efectivos pero también pueden causar una sedación excesiva y provocar depresión respiratoria, ataxia y confusión (*Battaglia et al., 1997; Forster et al., 1980*). Además, se ha descrito la aparición de desinhibición, conductas violentas y suicidas e incremento de la irritabilidad (*Cowdry y Gardner, 1988; APA, 2001*).

Los antipsicóticos típicos, administrados por vía oral o parenteral, han sido la modalidad terapéutica empleada habitualmente en urgencias para controlar a los pacientes psicóticos o con trastorno de personalidad agitados (*Allen, 2000; Citrome y Volavka, 1999*). Aunque son fármacos eficaces, también están asociados a efectos secundarios extrapiramidales como distonía aguda, parkinsonismo o acatisia (*Curier et al., 2004b; APA, 2001*). Los pacientes que han sufrido estos efectos extrapiramidales suelen desconfiar del tratamiento farmacológico y se aumenta el riesgo de mal cumplimiento o abandono terapéutico, dificultando el tratamiento a largo plazo.

En la actualidad hay varios estudios que han demostrado la eficacia de los antipsicóticos atípicos, tanto por vía oral como intramuscular, en el tratamiento de pacientes agitados (*Curier, 2000*). Sin embargo, estos ensayos clínicos impecables desde un punto de vista metodológico y necesarios para conseguir la indicación oficial del fármaco, sólo incluyen muestras de pacientes agitados con trastorno psicótico y maníaco. En pacientes con TLP agitados no existen estudios en la literatura médica que indique su posible utilidad. Esta situación provoca un vacío legal ya que no existe ningún fármaco indicado para el TLP ni ningún ensayo clínico o estudio naturalístico que señale la posible eficacia de estos fármacos en estos pacientes. Sin embargo, en la práctica clínica habitual el uso de los antipsicóticos atípicos en urgencias está muy extendido y es frecuente su elección como primera opción para tratar pacientes con trastornos de personalidad en crisis. Sería útil para los clínicos, disponer de literatura científica que confirmara el beneficio de esta práctica en los Servicios de urgencias psiquiátricas.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Papel de la psicofarmacología en el tratamiento del TLP

El manejo de los pacientes con TLP es complejo debido a la falta de consenso y a las diferentes estrategias de abordaje terapéutico posibles. La APA publicó en el 2001 una Guía Clínica de consenso para el tratamiento del TLP que posteriormente fue actualizada en el 2005 (APA, 2001; Oldham, 2005). Aunque no exenta de críticas, esta guía propone un relativo consenso en las pautas de tratamiento de estos pacientes. Actualmente, se considera que el tratamiento principal para el TLP es la psicoterapia complementada con la farmacoterapia especialmente en aquellos síntomas y conductas que más alteran la calidad de vida de estos pacientes. Según esta Guía, sólo dos intervenciones psicoterapéuticas han demostrado cierta eficacia mediante estudios controlados: la Terapia Psicoanalítica con un único estudio controlado en pacientes en régimen de hospitalización parcial (Bateman y Fonagy, 1999; Bateman y Fonagy, 2001) y la Terapia Dialéctica Conductual (TDC) con varios ensayos controlados (Linehan et al., 1991; Linehan et al., 1999; Koons et al., 2001; Verheul et al., 2003). A partir de estos estudios la TDC se ha ido estableciendo como la terapia más eficaz para el TLP (Soler y Campins, 2004).

Si bien la psicoterapia es el tratamiento principal del TLP, cada vez hay más datos que apoyan la utilidad de la farmacoterapia para tratar determinados síntomas tanto en episodios de descompensación aguda como algunos rasgos temperamentales estables. Este uso se basa, al menos en parte, en la evidencia demostrada de que algunas dimensiones clínicas están mediadas por disfunciones de neurotransmisores y que algunos fármacos pueden mejorar estas alteraciones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta la fecha no existe ningún fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) o la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) para el tratamiento específico del TLP y que, por lo tanto, el tratamiento farmacológico es únicamente sintomático. Las áreas para las que se recomienda el tratamiento con fármacos son la inestabilidad afectiva, descontrol conductual-impulsividad y las alteraciones cognitivas (APA, 2001).

La disregulación afectiva provoca labilidad emocional, intensa disforia, hipersensibilidad, crisis relacionadas con estresores ambientales y clínica depresiva. El *Gráfico 4* muestra el algoritmo de las recomendaciones terapéuticas de la *Guía de la APA (2001)* para estos síntomas. El tratamiento de primera elección serían los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los antidepresivos tricíclicos han ofrecido resultados

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

inconsistentes y los Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) serían fármacos de segunda elección. En caso de alteración severa se pueden asociar dosis bajas de neurolépticos o añadir benzodiacepinas como el clonazepam. Los estabilizantes de ánimo quedarían en una tercera línea de tratamiento.

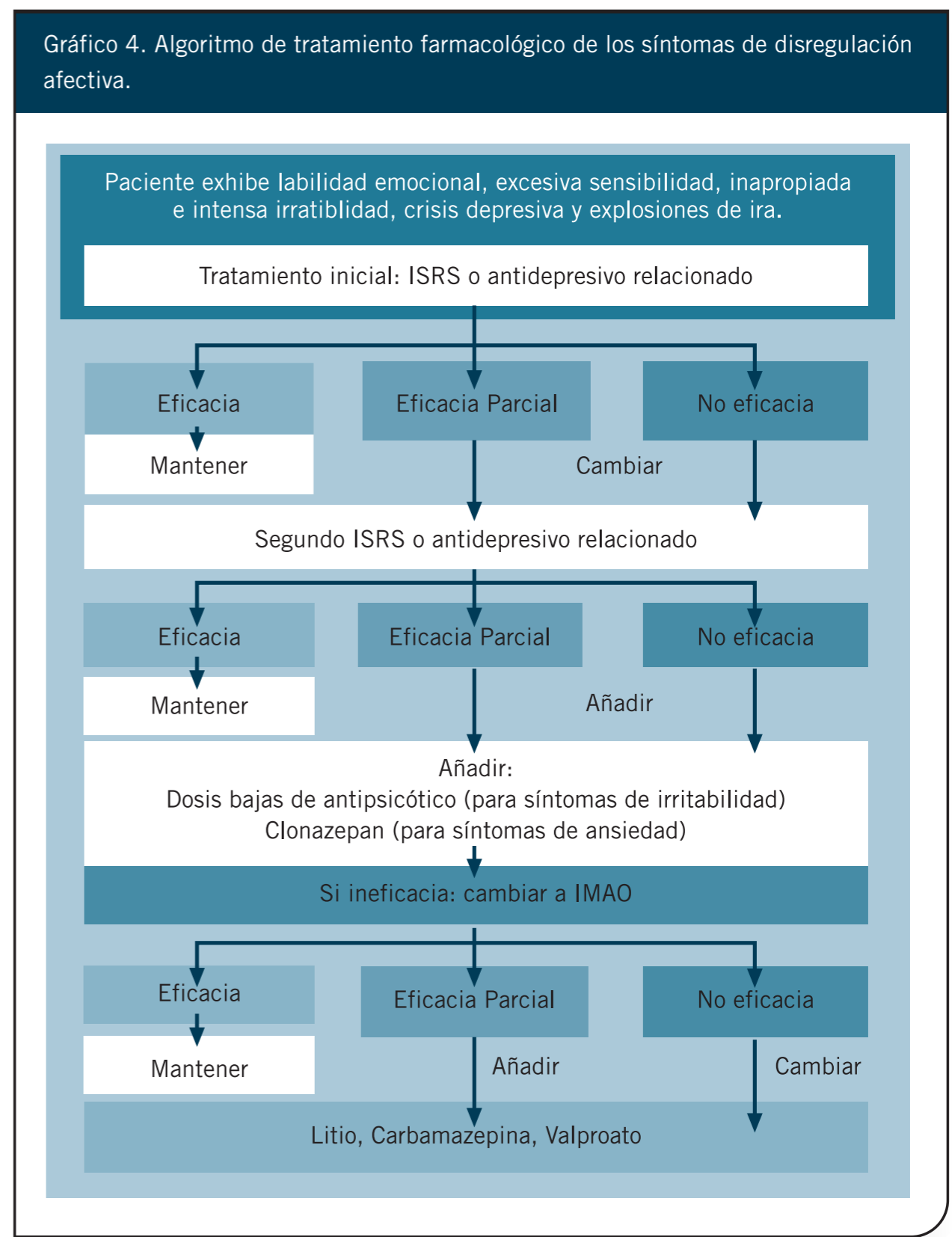
El área del descontrol conductual-impulsividad se manifiesta con conductas impulsivas agresivas, automutilaciones y conductas peligrosas como conducir temerariamente, abuso de tóxicos o promiscuidad sexual. Como muestra el *Gráfico 5*, también los ISRS serían el tratamiento de elección en estas situaciones ya que son los fármacos que han demostrado eficacia con mayor nivel de evidencia científica. Como segunda línea de tratamiento en casos más severos, se pueden añadir neurolépticos a bajas dosis, litio, anticonvulsivantes o IMAOs. Los antipsicóticos atípicos se proponen como cuarta opción terapéutica.

Para los síntomas cognitivos-perceptuales como la suspicacia, el paranoidismo o la despersonalización, los neurolépticos a dosis bajas son el tratamiento de elección recomendado. Sin embargo, como muestra el *Gráfico 6*, también se da la opción de los antipsicóticos atípicos a dosis bajas, concretamente olanzapina y risperidona. En casos de ineficacia, se aconseja aumentar la dosis o añadir tratamiento antidepresivo.

A pesar de estas recomendaciones, como indican en una reciente revisión de la Cochrane (*Binks et al., 2006*) sobre la intervención farmacológica en pacientes con TLP, los ensayos clínicos realizados en pacientes con TLP ofrecen más preguntas que respuestas ya que su uso no se basa en contundentes evidencias científicas. Se señala que, aunque algunos antidepresivos, antipsicóticos y eutimizantes pueden ser utilizados, los ensayos clínicos realizados son insuficientes, cortos y con limitaciones metodológicas que dificultan la generalización de sus resultados. Los problemas metodológicos que impiden esta demostración son varios: la heterogeneidad clínica y la validez de los criterios diagnósticos, la elevada comorbilidad tanto con el Eje I como con el II que dificulta la evaluación de la eficacia del tratamiento, la escasa duración del tratamiento, la ausencia de instrumentos adecuados para valorar los cambios en la clínica y, finalmente, las altas tasas de abandono y falta de cumplimiento que presentan estos pacientes (*Peris y Pascual, 2004*).

Se han realizado estudios con, prácticamente, todos los grupos de psicofármacos. Aunque principalmente se han realizado estudios con antidepresivos ISRS y con antipsicóticos típi-

Gráfico 4. Algoritmo de tratamiento farmacológico de los síntomas de disregulación afectiva.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Gráfico 5. Algoritmo de tratamiento farmacológico de los síntomas de impulsividad y descontrol conductual.

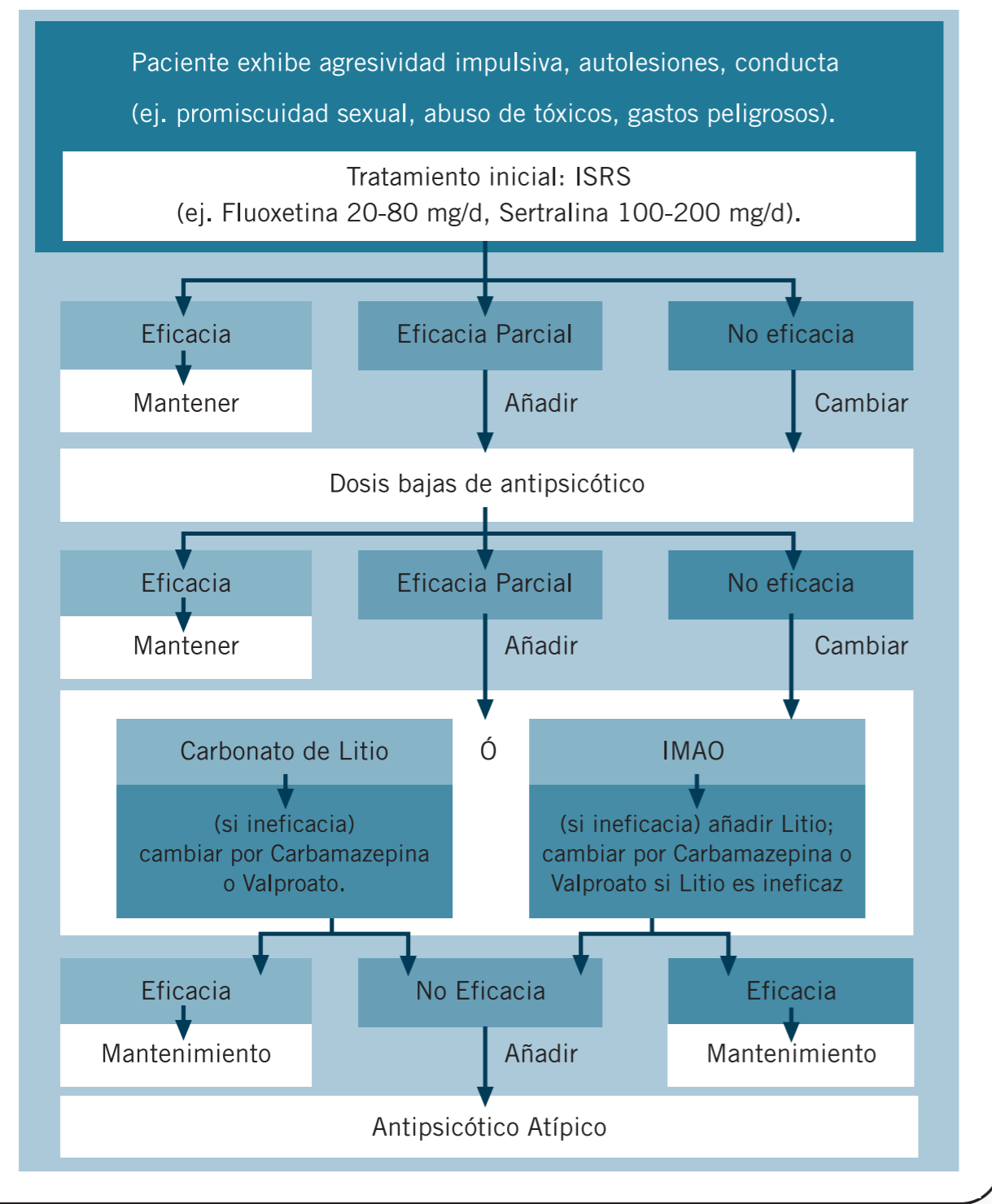
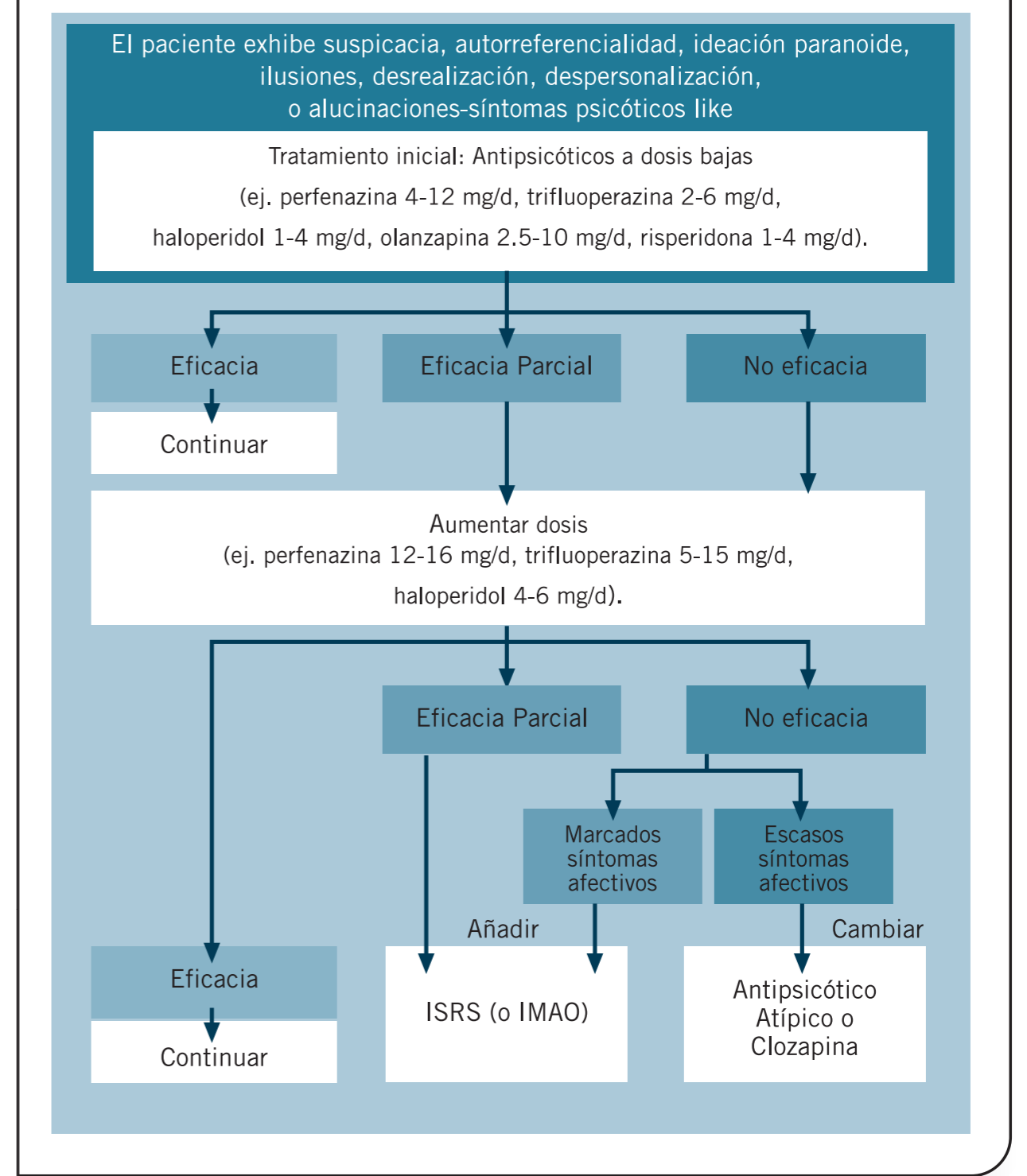


Gráfico 6. Algoritmo de tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos-perceptuales.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

cos, también hay estudios con antidepresivos tricíclicos, IMAOs, benzodiacepinas, carbonato de litio y eutimizantes. Recientemente, con la aparición de los nuevos antipsicóticos atípicos, también se han empezado a utilizar en estos pacientes. Otros tratamientos biológicos como la terapia electroconvulsiva, naltrexona o los ácidos grasos omega-3 se han utilizado aunque de forma menos consistente (APA, 2001).

Antidepresivos

La inestabilidad afectiva y la elevada reactividad emocional, dos de los síntomas más característicos del TLP, sugieren en principio un posible beneficio del tratamiento con antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos no han demostrado claramente su eficacia en el tratamiento del paciente con TLP y su utilización es actualmente muy cuestionada (APA, 2001). Únicamente ha mostrado una cierta eficacia sobre los síntomas depresivos pero los hallazgos no son consistentes entre los diferentes estudios. En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 6 meses de duración, dosis bajas de mianserina (30 mg/d) no obtuvieron mejorías ni en la clínica depresiva ni en la prevención de gestos suicidas (Montgomery y Montgomery, 1982). En otro estudio controlado y paralelo que comparaba amitriptilina con haloperidol y placebo durante 5 semanas, se observaron mejorías en la clínica depresiva pero se obtuvo un empeoramiento en el descontrol conductual, irritabilidad y conductas impulsivas con autoagresividad (Soloff et al., 1989). Por lo tanto, dada la ausencia de evidencias de eficacia, la posibilidad de toxicidad y los riesgos de manejo en estos pacientes no se recomienda su empleo (Tabla 4).

También se han realizado ensayos con IMAOs en el tratamiento de pacientes con TLP. Cowdry y Gardner (1988), en un ensayo cruzado y controlado con placebo, no obtuvieron resultados positivos con tranilcypromine a dosis entre 60-90 mg/d en el control de la conducta, pero sí en la clínica afectiva, la ira y sentimientos de abandono. En cambio, Soloff et al. (1993) en un estudio controlado que comparaba fenelzina con haloperidol y placebo, sí mostraron la eficacia de la fenelzina en el control de la irritabilidad y la hostilidad pero no en el resto de medidas. Dadas las dificultades de manejo de estos fármacos tampoco serían de primera elección aunque serían una opción en casos de depresión atípica.

Tabla 4: Estudios aleatorizados y controlados con antidepresivos en el TLP.

Autor	Sujetos	Diseño/Duración	Fármaco/Dosis	Resultados
Montgomery & Montgomery (1982)	Pacientes con conducta suicida N =58 (N =30 TLP)	Ensayo clínico controlado 6 meses	Mianserina vs. placebo	Mianserina no fue más eficaz que placebo en la clínica afectiva ni reducción de conducta suicida
Cowdry & Gardner (1988)	TLP N = 16 mujeres	Randomizado y cruzado, controlado con placebo 6 meses	1ª fase: placebo vs. Alprazolam vs. carbamazepina 2ª fase: trifluoperazina vs. tranilcypromine (IMAO)	Con tranilcypromine mejoría significativa de la clínica afectiva; sin mejoría del descontrol conductual
Soloff et al. (1989)	TLP N = 90	Ensayo clínico controlado 5 semanas	Amitriptilina (100- 175 mg) vs haloperidol (4-16 mg)	Mejoría significativa de la clínica depresiva; no mejoría del descontrol conductual
Soloff et al. (1993)	TLP N = 108	Ensayo clínico controlado 5 semanas	Fenelzina (IMAO) (15-90 mg) vs. Haloperidol (1-6 mg) vs Placebo	Fenelzina mejor que placebo y haloperidol en ansiedad y hostilidad
Salzmann et al. (1995)	TLP N = 22	Ensayo clínico controlado 12 semanas	Fluoxetina (ISRS) (20-60 mg) vs. placebo	Con fluoxetina, mejoría global, en depresión, ansiedad e irritabilidad
Coccaro & Kavoussi (1997)	T. Personalidad con conducta impulsiva N=40 (33% con TLP)	Ensayo clínico controlado 12 semanas	Fluoxetina (ISRS) 20-60 mg/d vs. placebo	Mejoría significativa del funcionamiento global, impulsividad e irritabilidad
Rinne et al. (2002)	TLP N =38 mujeres	Ensayo clínico controlado 6 semanas	Fluvoxamina (ISRS) 150-250 mg/d vs. Placebo	Mejoría significativa de los cambios de humor bruscos; no mejoría de la impulsividad-agresividad
Simpson et al. (2004)	TLP N =25 mujeres	Ensayo clínico controlado 11 semanas DBT + Fluoxetina vs. DBT + placebo	Fluoxetina 40 mg/d vs. placebo	No se observó beneficio adicional añadiendo fluoxetina
Zanarini et al. (2004b)	TLP N =45 mujeres	Ensayo clínico controlado 8 semanas	Fluoxetina 15 mg Comparan: Olanzapina vs olanzapina + Fluoxetina	Olanzapina en monoterapia y olanzapina +fluoxetina mostraron mayor mejoría en depresión e impulsividad que fluoxetina en monoterapia

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Dados los múltiples hallazgos biológicos que señalan la presencia de una hipofunción serotoninérgica en la fisiopatología de la impulsividad y de la inestabilidad afectiva, no es de extrañar que los fármacos Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) se hayan propuesto, a priori, como fármacos eficaces en el tratamiento del TLP. Los primeros estudios abiertos no controlados con fluoxetina hasta 80 mg/d, sertralina hasta 200 mg/d y venlafaxina hasta 400 mg/d en ensayos con una duración entre 8-12 semanas mostraban una eficacia para síntomas como la disregulación afectiva, impulsividad-descontrol conductual, irritabilidad y alteraciones cognitivas (Markovitz *et al.*, 1991; Kavoussi *et al.*, 1994; Markovitz y Wagner, 1995). Además, la mejoría observada en la conducta impulsiva era independiente del efecto en la clínica ansiosa o depresiva.

Posteriormente, dos estudios aleatorizados y controlados con placebo apoyaban la eficacia de la fluoxetina en las diferentes dimensiones. Salzmann *et al.* (1995) observaron en un estudio de 12 semanas que la fluoxetina, a dosis de 20-60 mg/d, mejoraba el funcionamiento global y reducía la irritabilidad y la agresividad en pacientes con TLP. Por otra parte, Coccaro y Kavoussi (1997) también demostraron la eficacia de la fluoxetina a dosis de 20-60 mg/d en el control de la agresividad y la impulsividad así como una mejoría global. También encontraron que la mejoría en la agresividad e irritabilidad era independiente de la mejoría en los síntomas de ansiedad o depresión.

Sin embargo, más recientemente otros autores han encontrado resultados divergentes. En un estudio controlado realizado con fluvoxamina en mujeres con TLP, Rinne *et al.* (2002) muestran mejorías significativas en los cambios rápidos de humor pero no en la impulsividad y agresividad. En el 2004 se publicaron dos nuevos trabajos con fluoxetina en combinación, Simpson *et al.* (2004) en un ensayo clínico añadiendo a la Terapia Dialéctica-Conductual fluoxetina o placebo, no observaron ningún beneficio con la adicción del fármaco. Zanarini *et al.* (2004b) también demostraron que fluoxetina en monoterapia era menos eficaz que olanzapina en monoterapia o la combinación de fluoxetina más olanzapina. A pesar de que la Guía de la APA (2001) ha sugerido la utilización de los ISRS como fármacos de primera elección basándose tanto en el soporte empírico existente como por su baja toxicidad, los resultados de estos últimos estudios cuestionan la eficacia de estos fármacos principalmente en la conducta impulsiva.

Estabilizadores del ánimo

La inestabilidad afectiva característica del TLP ha hecho que se haya considerado como un subtipo del espectro bipolar (Akiskal *et al.*, 1977). Dada la eficacia ampliamente documentada del Carbonato de Litio en el tratamiento del trastorno bipolar, también se ha considerado que podría ser un fármaco útil en el tratamiento del TLP. El litio fue uno de los primeros fármacos que demostró su eficacia para la agresividad impulsiva. Sheard *et al.* (1976) estudió a 66 presos con graves trastornos de la personalidad y conductas agresivas en un ensayo controlado con placebo. Observaron que, tras un tratamiento de tres meses con litio, las conductas agresivas se reducían de forma significativa y que reaparecían tras la retirada del fármaco. Hay escasos estudios realizados con pacientes con TLP que demuestren la eficacia del litio. Rifkin *et al.* (1997) en un estudio cruzado de seis semanas de duración, controlado con placebo encontraron mejorías en la labilidad afectiva y una mejoría global. En otro estudio doble ciego y controlado con placebo cruzado que compara litio con desimipramina de seis semanas de duración (Links, 1990), ninguno de los dos fármacos demostraron diferencias respecto al placebo en la mejoría del estado de ánimo. El litio fue valorado como más eficaz por los terapeutas en mejorar la impulsividad y la irritabilidad, sin embargo, esta mejoría no fue apreciada por los pacientes. Aunque el litio puede resultar un tratamiento eficaz para la agresividad impulsiva, no es aconsejable por las dificultades de manejo y el riesgo de toxicidad en caso de sobreingesta (APA, 2001).

También los anticonvulsivantes han demostrado su utilidad como estabilizadores del humor y antiimpulsivos en el trastorno bipolar y con este mismo objetivo se han realizado varios estudios en el TLP (Tabla 5). La eficacia de la carbamazepina se ha estudiado en dos ensayos doble ciego y controlados con placebo que muestran resultados divergentes. En el ensayo cruzado de Gardner y Cowdry (1986) de seis semanas de duración, la carbamazepina a dosis de 820 mg/d fue el único fármaco que demostró su eficacia en la mejoría del descontrol conductual. Por otra parte De la Fuente y Lotstra (1994) no replicaron estos resultados en un estudio con 20 pacientes. Según sus resultados no se obtuvo mejoría global ni en ninguna área clínica.

Con ácido valproico se han realizado varios estudios que sugieren su posible eficacia en el tratamiento de pacientes con TLP. Tres estudios abiertos indican una posible eficacia de

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

este fármaco, *Wilcox (1995)* en un estudio con 30 pacientes ingresados, mostró una reducción del tiempo de ingreso y una mejoría global. En otro estudio, *Stein et al. (1995)* en 11 pacientes también observaron una mejoría global y en la impulsividad pero no en la clínica depresiva ni ansiosa. *Kavoussi y Coccaro (1998)*, en otro estudio abierto con 10 pacientes, también demuestran su utilidad en la impulsividad e irritabilidad en aquellos que no habían respondido previamente a ISRS.

En los últimos años se han realizado tres ensayos doble ciego y controlados con placebo que también sugieren el beneficio del valproato en el control de estos pacientes. En un primer estudio en mujeres con trastorno bipolar II y TLP comórbido de seis meses de duración, el valproato se mostró superior al placebo en mejorar la ira/hostilidad y la agresividad (*Frankenburg y Zanarini, 2002*). Por otra parte, *Hollander et al. (2001)* en una muestra de 21 pacientes con TLP durante 10 semanas obtuvo mejoría en la clínica depresiva y en la agresividad aunque no estadísticamente significativa. Los mismos autores en una muestra mayor de 52 pacientes durante 12 semanas obtuvieron mejorías significativas en la impulsividad-agresividad pero no en la inestabilidad afectiva (*Hollander et al., 2005*). Todos estos resultados sugieren la posible eficacia del valproato principalmente en el control de la conducta impulsiva.

Con la aparición de nuevos anticonvulsivantes como gabapentina, topiramato, lamotrigina o pregabalina, también se han empezado a ensayar en pacientes con TLP. Se sugirió el posible beneficio del tratamiento con lamotrigina a partir de una serie de casos con ocho pacientes que no habían respondido a otros tratamientos previos de los que tres respondieron bien a lamotrigina con una disminución de la impulsividad y autoagresividad (*Pinto y Akiskal, 1998*). Posteriormente se realizó un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo durante 8 semanas con 27 pacientes con TLP que muestra una mejoría con lamotrigina en los síntomas de irritabilidad/hostilidad (*Tritt et al., 2005*). También han aparecido en los últimos años tres ensayos clínicos controlados con placebo realizados por un mismo grupo de trabajo que muestran la eficacia del topiramato en el tratamiento de la agresividad e irritabilidad en pacientes con TLP. Con el mismo diseño de estudio, con una duración de ocho semanas y con dosis de topiramato hasta 250 mg/d, en un estudio la muestra eran 31 mujeres y en el otro 42 hombres con TLP (*Nickel et al., 2004; Nickel et al., 2005*). Finalmente el mismo equipo, con una muestra de 56 mujeres, observaron también una mejoría del funcionamiento global, ansiedad y hostilidad (*Loew et al., 2006*).

Tabla 5: Estudios aleatorizados y controlados con eutimizantes en el TLP.

Autor	Sujetos	Diseño/Duración	Fármaco/Dosis	Resultados
Cowdry & Gardner (1988)	TLP N =16 mujeres	Randomizado y cruzado; cada rama 6 semanas	1ª fase: placebo vs. Alprazolam vs. carbamazepina 2ª fase: trifluoperazina vs. tranylcypromine	Mejoría significativa del descontrol conductual con carbamazepina.
De la Fuente & Lotstra (1994)	TLP N =20	Ensayo clínico controlado 4.5 semanas	Carbamazepina vs. placebo	Sin diferencias significativas con el placebo
Hollander et al. (2001)	TLP N =21	Ensayo clínico controlado 10 semanas	Divalproato sódico vs. Placebo	Sin diferencias significativas con el placebo. Tendencia a la mejoría mayor con Divalproato.
Frankenburg & Zanarini (2002)	TLP N =30 mujeres con Tr. Bipolar II comórbido	Ensayo clínico controlado 28 semanas	Divalproato sódico vs. Placebo	Mejoría significativa de la irritabilidad/hostilidad y agresividad. No en depresión.
Hollander et al. (2005)	Cluster B con impulsividad/agresividad N =96 (N = 52 TLP)	Ensayo clínico controlado 12 semanas	Divalproato sódico vs. Placebo	Mejoría significativa de la irritabilidad/hostilidad y agresividad. No en depresión.
Tritt et al. (2005)	TLP N = 27 mujeres	Ensayo clínico controlado 8 semanas	Lamotrigina hasta 200 mg/d vs. Placebo	Mejoría significativa en irritabilidad/hostilidad.
Nickel et al. (2004)	TLP N =31 mujeres	Ensayo clínico controlado 8 semanas	Topiramato hasta 250 mg/d vs. Placebo	Mejoría significativa en irritabilidad/hostilidad.
Nickel et al. (2005)	TLP N =42 varones	Ensayo clínico controlado 8 semanas	Topiramato hasta 250 mg/d vs. Placebo	Mejoría significativa en irritabilidad/hostilidad.
Loew et al. (2006)	TLP N =56 mujeres	Ensayo clínico controlado 10 semanas	Topiramato hasta 200 mg/d vs. placebo	Mejoría significativa en el funcionamiento global, ansiedad, irritabilidad/hostilidad.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

En resumen, aunque en los últimos años han aparecido ensayos clínicos que apoyan el uso de los anticonvulsivantes principalmente en el control de la hostilidad e impulsividad, las muestras son insuficientes y aún no se considera que exista suficiente evidencia científica que apoye su recomendación.

Benzodiazepinas

A pesar del extendido uso de los ansiolíticos para el tratamiento de pacientes con TLP en la práctica clínica, no existen estudios controlados con placebo que demuestren su eficacia. El único estudio cruzado, doble ciego y controlado con placebo realizado, *Cowdry y Gardner (1998)* describieron que administrando alprazolam a dosis media de 4,7 mg/d, aumentaban las conductas autolíticas y el descontrol conductual. Por otra parte, se han descrito mejorías de la impulsividad, violencia y ansiedad con clonazepan, benzodiazepina con ciertas propiedades serotoninérgicas (*Peris y Pascual, 2004*). Por lo tanto, ante la ausencia de evidencias de eficacia, el riesgo de desinhibición conductual y el peligro de abuso o dependencia de estos pacientes, los ansiolíticos se consideran que deben ser utilizados con mucha precaución y evitando un uso prolongado (*APA, 2001*).

Antipsicóticos Típicos

Los síntomas cognitivos-perceptuales de los pacientes con TLP como las ideas de referencia, las ilusiones o los episodios psicóticos transitorios pueden ser debidos, al igual que los cuadros psicóticos del Eje I, a alteraciones del sistema dopaminérgico. Esta hipótesis justificó el estudio de la eficacia de los antipsicóticos típicos en pacientes con TLP. En los años 70, *Brinkley et al. (1979)* realizaron la primera experiencia que demostraba la posible eficacia de haloperidol, perfenazina y tiotixeno a dosis bajas en el tratamiento del TLP con mejorías clínicas en el estado de ánimo, ansiedad y alteraciones cognitivas. Posteriormente, durante los años 80, aparecieron estudios controlados con placebo que también reflejaban la eficacia de los neurolépticos en pacientes con TLP. Aunque los resultados de los diferentes trabajos no eran concluyentes, demostraban una mejoría significativa con dosis bajas de antipsicóticos en síntomas afectivos, cognitivos y en la impulsividad.

Destacan nueve estudios con calidad metodológica, validez interna y externa. Cuatro de estos estudios eran trabajos abiertos no controlados que comparaban fármacos de forma paralela. *Leone (1982)* señalaba en un estudio paralelo con 80 pacientes de 6 semanas de duración que succinato de loxapina (14.5 mg/d) o clorpromacina (105-120 mg/d) mejoraban la clínica ansiosa, depresiva, la hostilidad, la suspicacia observándose además una mejoría global. *Serban y Siegel (1984)* también demostraron en un estudio abierto con 52 pacientes la eficacia de tiotixeno (20-40 mg/d) o haloperidol (1.6-4 mg/d). Una limitación de este trabajo es que incluía pacientes TLP y esquizotípicos sin diferenciarlos claramente y con antecedentes de episodio psicótico transitorio lo cual supone un sesgo de la muestra. *Teicher et al. (1989)* en un estudio abierto de 12 semanas de duración, demostraron la eficacia de tioridazina (92 mg/d) en la clínica psicótica y la impulsividad en 12 pacientes con TLP aunque únicamente la mitad finalizaron el estudio. Finalmente *Kutcher et al. (1995)* observaron una mejoría en todas las áreas clínicas en 13 pacientes adolescentes con TLP tratados con flupentixol (3 mg/d) durante 8 semanas.

Basándose en estos resultados prometedores, se iniciaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antipsicóticos típicos (*Tabla 6*). *Goldberg et al. (1986)* realizaron un primer estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración con tiotixeno a dosis bajas (8.7 mg/d) obteniéndose mejorías únicamente en clínica ansiosa y psicótica. Las limitaciones más importantes fueron la alta tasa de abandonos del 50% y la inclusión de pacientes con diagnóstico de TLP o esquizotípicos con algún episodio psicótico. *Cowdry y Gardner (1988)* realizaron un estudio cruzado con cuatro fármacos (trifluoperazina, alprazolam, carbamazepina, tranilcypromina) y placebo doble ciego y randomizado con 16 pacientes con TLP de 6 semanas de duración. No obtuvieron diferencias significativas con placebo excepto en ansiedad y suicidibilidad.

El grupo de trabajo de Soloff y colaboradores realizó tres ensayos clínicos controlados con haloperidol. El primer estudio (*Soloff et al., 1989*) es el que presenta el argumento más sólido sobre el efecto positivo de los antipsicóticos clásicos en el tratamiento del TLP. En un estudio de 5 semanas de duración, haloperidol a dosis bajas (4.8 mg/d) provocaba una mejoría significativa en todas las áreas excepto la impulsividad. La limitación más importante de este estudio es que se trataba de pacientes en situación aguda con sintomato-

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

Tabla 6: Estudios aleatorizados y controlados con antipsicóticos típicos en el TLP.

Autor	Sujetos	Diseño/Duración	Fármaco/Dosis	Resultados
Goldberg et al. (1986)	N=40 N=17 (con TLP) N=20 (comórbido TLP y esquizotípico)	Ensayo clínico controlado 12 semanas	Tiotixeno 8.7 mg/d vs. placebo	Mejoría significativa en la clínica ansiosa y psicótica. Sin efecto en clínica depresiva, irritabilidad, hostilidad
Cowdry & Gardner (1988)	TLP N=16 mujeres	Randomizado y cruzado; cada rama 6 semanas	1ª fase: placebo vs. Alprazolam vs. carbamazepina 2ª fase: trifluoperazina vs. tranlycypromine	Mejoría significativa de la ansiedad y suicidabilidad. Sin mejoría del funcionamiento global
Soloff et al. (1989)	TLP N=90 pacientes ingresados	Ensayo clínico controlado 5 semanas	Haloperidol 4-16 mg (4.8 media) Amitriptilina 100-175 mg	Mejoría significativa del funcionamiento global, depresión y hostilidad
Soloff et al. (1993)	TLP N=108	Ensayo clínico controlado 5 semanas	Haloperidol 4 mg/d vs. fenzina vs placebo	No se observaron mejorías significativas con haloperidol en ninguna área clínica. Mejoría únicamente en irritabilidad.
Cornelius et al. (1993)	TLP N=54	Ensayo clínico controlado 16 semanas	Haloperidol 4 mg/d vs fenzina vs placebo	Sin mejorías significativas con haloperidol. Elevada tasa de abandonos (64%)

logía intensa y en su mayoría hospitalizados. Esta situación puede influir de forma importante en los resultados y no es generalizable a pacientes ambulatorios o con clínica menos grave. En el segundo trabajo no se replicaron los resultados previos. En un estudio de 5 semanas con pacientes en su mayoría ambulatorios no se obtuvieron diferencias significativas con placebo obteniéndose además una alta tasa de abandonos (*Soloff et al., 1993*). Finalmente, el mismo grupo de trabajo publicó un tercer estudio aumentando el tiempo de seguimiento a 16 semanas para comprobar si el tratamiento con haloperidol a dosis bajas era eficaz como terapia de mantenimiento (*Cornelius et al., 1993*). No se obtuvieron diferencias significativas respecto al placebo en ninguna de las categorías excepto en la irritabilidad. Según estos resultados, la mejoría observada en el primer

estudio con pacientes agudos y hospitalizados no se mantenía en la fase de mantenimiento. En este trabajo fue decisiva la alta tasa de abandonos por incumplimiento o intolerancia.

En resumen, a pesar de que casi todos los estudios presentaban limitaciones metodológicas y mostraban resultados contradictorios, el uso de antipsicóticos típicos a dosis bajas se recomienda en la guía terapéutica de la APA (2001). Aunque la mayoría de los psiquiatras utilizan los neurolépticos típicos para tratar pacientes con TLP, la literatura no muestra una evidencia clara de su eficacia. De hecho, la última revisión de la Cochrane (*Binks et al., 2006*) concluye que no hay evidencias de que el haloperidol aporte un beneficio mayor que el placebo.

Antipsicóticos Atípicos

En la década de los 90 surgen nuevos antipsicóticos de segunda generación y paralelamente surge el interés por el uso de estos fármacos en el tratamiento del TLP. Su efecto sobre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos y el menor riesgo de efectos indeseables hace que sean fármacos, a priori, potencialmente beneficiosos en el tratamiento de estos pacientes. A pesar de que había escasos datos publicados, ya en la guía de la APA del 2001, se propone la posibilidad de usar estos fármacos en la práctica clínica. Los primeros estudios eran series de casos y estudios preliminares abiertos, en los últimos años se han realizado ensayos clínicos controlados que han ayudado a clarificar su posible efectividad (*Tabla 7*).

Con clozapina sólo hay tres estudios abiertos no controlados y con muestras pequeñas que presentan resultados sobre su posible eficacia en el TLP. *Frankenburg y Zanarini (1993)* realizaron un estudio con 15 pacientes diagnosticados de TLP y comorbilidad con trastorno psicótico no especificado que no respondían o intoleraban el tratamiento con otros neurolépticos. Con una dosis media de clozapina de 253 mg/d y una duración del tratamiento entre 2 y 9 meses, se obtuvo una mejoría modesta pero estadísticamente significativa de la clínica psicótica positiva y negativa y del funcionamiento global. En otro estudio con 7 pacientes con TLP y Trastorno psicótico, *Chengappa et al. (1999)* demostraron mejorías en la agresividad y las autolesiones con clozapina (dosis media de 421 mg/d). Sin embargo,

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

la comorbilidad con trastornos psicóticos del Eje I limita de forma importante la generalización de estos resultados ya que puede afectar a la mejoría observada. En el tercer estudio realizado con clozapina (*Benedetti et al., 1998*), se seleccionaron 12 pacientes con TLP severo y con historia de repetidas hospitalizaciones por clínica "psicótica-like" pero sin diagnóstico en Eje I. Con dosis bajas de clozapina (dosis media de 43,8 mg/d) durante 16 semanas se observó una mejoría en cuatro esferas: afectividad, impulsividad, psicosis y funcionamiento global.

Con risperidona únicamente existen dos estudios, uno abierto y no controlado y un ensayo clínico controlado con placebo. *Rocca et al. (2002)* presentaron resultados de un estudio abierto de 8 semanas de duración con 15 pacientes ambulatorios con TLP y una dosis media de risperidona de 3.2 mg/d. Se obtuvieron mejorías significativas en la conducta agresiva y la mejoría global así como una disminución de la clínica depresiva. *Schulz et al. (1999)* presentaron resultados preliminares de un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración con risperidona en 27 pacientes con TLP que recibían una dosis media de 2,5 mg/d. Aunque el estudio no fue finalmente publicado, en los resultados globales presentados no obtuvieron diferencias significativas entre risperidona y placebo aunque sí una tendencia a la mejoría en paranoia, psicoticismo y sensibilidad interpersonal. Recientemente ha sido publicado también una serie de 12 casos tratados con risperidona intramuscular de acción prolongada durante seis meses (*Díaz-Marsá et al., 2008*). En este estudio se señala una mejoría del funcionamiento general y una buena tolerabilidad del fármaco propiéndose como una alternativa al tratamiento de mantenimiento en pacientes con mal cumplimiento.

La olanzapina es un antipsicótico atípico ampliamente utilizado que presenta un aceptable perfil de seguridad. Su aplicación en el tratamiento del TLP se ha evaluado en 2 estudios abiertos y 4 ensayos controlados. En el primer estudio abierto se trataron 11 pacientes diagnosticados de TLP y Trastorno Distímico durante 8 semanas, observando mejorías significativas en depresión, rabia-hostilidad, ansiedad fóbica, sensibilidad interpersonal, ideación paranoide y psicoticismo (*Schulz et al., 1999*). En el segundo estudio, 6 pacientes con TLP tratados durante 6 meses con olanzapina y Terapia Dialéctica-Conductual grupal, mejoraron en sintomatología depresiva, ansiosa y disfunción emocional (*Soler et al., 2001*).

En el primer ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, *Zanarini et al. (2001)* evaluaron durante 6 meses a 28 mujeres con TLP. Olanzapina a dosis media de 5,3 mg/d resultó más eficaz que placebo en síntomas como sensibilidad interpersonal, ansiedad, rabia-hostilidad e ideación paranoide. Las limitaciones más importantes de este estudio fueron el tamaño de la muestra y la alta tasa de abandonos del 68%. En el segundo estudio controlado con olanzapina (dosis media de 6.9 mg/d) se estudiaron 40 pacientes con TLP durante 12 semanas (*Bogenschutz y Nurnberg, 2004*). Observaron una mejoría global, sin embargo, una limitación de este estudio fue la escasa gravedad clínica de los pacientes, eran sujetos sin medicación previa y se excluían pacientes con riesgo suicida. En otro estudio controlado de 8 semanas de duración (*Zanarini et al., 2004b*), se compararon 3 ramas de tratamiento: fluoxetina, olanzapina y la combinación fluoxetina-olanzapina en 45 mujeres con TLP. Las 3 alternativas se mostraron eficaces en la clínica depresiva, en la disforia y la impulsividad. Sin embargo olanzapina en monoterapia (dosis media 3.3 mg/d) y la combinación fluoxetina-olanzapina fueron significativamente más eficaces que la fluoxetina en la clínica impulsiva y la disforia. Además, la combinación olanzapina-fluoxetina no se mostró más eficaz que la olanzapina en monoterapia.

Finalmente, un estudio publicado por nuestro grupo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (*Soler et al., 2005*) (*Anexo 3*) de 12 semanas de duración con 60 pacientes, mostró que la combinación olanzapina más TDC grupal era más eficaz que la misma psicoterapia más placebo. No se obtuvieron diferencias significativas en la mejoría global, pero olanzapina, a dosis media de 8.8 mg/d, fue más eficaz que placebo en mejorar la clínica depresiva, la ansiosa y en disminuir las conductas impulsivas/agresivas. Es interesante señalar que en este estudio la combinación de farmacoterapia más psicoterapia permitió obtener unas tasas de abandonos de únicamente el 30% (*Tabla 7*).

Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico con aripiprazol, un nuevo antipsicótico agonista parcial dopaminérgico. *Nickel et al. (2006)* realizaron un ensayo clínico de 8 semanas de duración controlado con placebo. Observaron una mejoría tanto del funcionamiento global como de síntomas afectivos, psicóticos y de la impulsividad/agresividad. El mismo equipo de trabajo ha publicado recientemente un estudio de continuación de 18 meses donde objetivan una persistencia de la mejoría en el tratamiento de mantenimiento con aripiprazol (*Nickel et al., 2007*).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

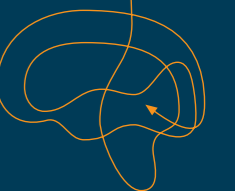
Tabla 7: Estudios aleatorizados y controlados con antipsicóticos atípicos en el TLP.

Autor	Sujetos	Diseño/Duración	Fármaco/Dosis	Resultados
Zanarini & Frankenburg (2001)	TLP N =28 mujeres	Ensayo clínico controlado 24 semanas	Olanzapina 5.3 mg/d vs. placebo	Mejoría significativa en la clínica ansiosa, impulsividad, paranoia y sensibilidad interpersonal. Sin efecto en depresión
Bogenschutz & Nurnberg (2004)	TLP N =40	Ensayo clínico controlado 12 semanas	Olanzapina 6.9 mg/d vs. placebo	Mejoría significativa global y en irritabilidad
Zanarini et al. (2004b)	TLP N =45 mujeres	Ensayo clínico controlado 8 semanas	Olanzapina (dosis media 3.3 mg/d) Comparan: Fluoxetina vs olanzapina + Fluoxetina	Olanzapina en monoterapia y olanzapina+ fluoxetina mostraron mejoría significativa respecto fluoxetina en impulsividad, agresividad y depresión.
Soler et al. (2005)	TLP N =60	Ensayo clínico controlado 12 semanas	Olanzapina (8.8 mg/d) + DBT vs Placebo+DBT	Mejorías significativas con olanzapina en depresión, ansiedad e impulsividad/agresividad. No mejoría en el funcionamiento global.
Nickel et al. (2006)	TLP N =57	Ensayo clínico controlado 8 semanas	Aripiprazol (15 mg/d) vs placebo	Mejorías significativas con aripiprazol en depresión, ansiedad, irritabilidad, agresividad, paranoia y funcionamiento global.

No se ha realizado hasta la fecha ningún estudio controlado para demostrar la posible eficacia de la quetiapina en pacientes con TLP. En la literatura médica únicamente aparecen publicaciones con series de casos y estudios abiertos. *Adityanjee et al. (2003)* y *Hilger et al. (2003)* comunicaron resultados positivos con quetiapina en algunos pacientes con TLP, a dosis variables durante ocho semanas. Tres estudios abiertos de 12 semanas de duración con quetiapina a dosis variables con muestras de 21, 23 y 41 pacientes respectivamente, encontraron mejorías significativas de la impulsividad, hostilidad y de los síntomas de depresión y ansiedad (*Villeneuve y Levelin, 2005; Perrella et al., 2007; Van den Eynde et al., 2008*).

No existen estudios ni serie de casos que indiquen la posible eficacia de otros antipsicóticos atípicos como la ziprasidona o amisulpride en pacientes con TLP. Tampoco hay estudios previos que demuestren la posible utilidad de los antipsicóticos atípicos por vía intramuscular en pacientes con TLP en urgencias o en situación de crisis aguda. Aunque los datos de los últimos ensayos clínicos son prometedores en cuanto al posible beneficio del tratamiento con antipsicóticos atípicos, aún existen importantes limitaciones. Son necesarios más estudios clínicos para alcanzar un mayor grado de evidencia científica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO GENERAL

El procedimiento ideal para el uso de un fármaco en una determinada patología debería ser la realización de ensayos clínicos que demostraran su eficacia con suficiente evidencia científica, obtener la indicación oficial para su uso y extenderlo en la práctica clínica. Desgraciadamente, este proceso se ve limitado en ocasiones por la falta de interés de las compañías farmacéuticas en algunas patologías y por la falta de recursos públicos para la investigación. En estos casos el proceso puede suceder en sentido inverso, que los clínicos se adelanten a los avances científicos y utilicen los fármacos de forma empírica basándose en la experiencia práctica pero sin una evidencia científica franca. Una vez se comunican los hallazgos, en ocasiones, se realizan ensayos controlados para demostrar realmente su eficacia.

Como ya se ha comentado en la introducción, no existe ningún fármaco con la indicación de la FDA ni de la EMEA para el tratamiento del TLP. La última Guía Terapéutica de la APA del 2001 y su actualización del 2005, recomiendan el uso de los antipsicóticos típicos en determinadas situaciones como cuando predominan las alteraciones cognitivas, graves trastornos de conducta o agitación. También aconsejan los antipsicóticos atípicos de forma puntual y como segunda opción terapéutica dada la ausencia de estudios que demuestren su eficacia (APA, 2001; Oldham, 2005).

En los años 90, con la aparición de los antipsicóticos de segunda generación con un mejor perfil de tolerabilidad, se empezaron a utilizar en la práctica clínica para el tratamiento del TLP. La elección de estos antipsicóticos es especialmente frecuente en las urgencias psiquiátricas y en pacientes en situación de crisis cuando predomina el descontrol conductual, la impulsividad y la agitación con agresividad. También se utiliza en el tratamiento de mantenimiento con la intención de disminuir la reactividad emocional. Si bien la percepción generalizada en la práctica clínica es que son útiles, según los datos disponibles en la actualidad no hay evidencias científicas suficientes de eficacia. Esta situación de uso frecuente, pero sin soporte en evidencias científicas, plantea la necesidad de profundizar en la investigación clínica con los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del TLP.

Para ello, se ha dividido el trabajo de investigación de esta Tesis en dos apartados. La primera parte es básicamente descriptiva con estudios naturalísticos con el objetivo de obtener



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

información de la práctica clínica habitual en nuestro medio. El trabajo clínico en urgencias de psiquiatría durante los últimos años plantea varias preguntas con respecto a la asistencia psiquiátrica de los pacientes con TLP. Por una parte, aunque no hay estudios epidemiológicos en nuestro medio, se tiene la impresión de que son pacientes que acuden frecuentemente a urgencias de psiquiatría y que pueden ofrecer importantes dificultades de manejo principalmente a la hora de decidir la necesidad de hospitalización o la prescripción de tratamiento farmacológico. También existe la impresión, no descrita en la literatura, que los pacientes inmigrantes no acuden a urgencias por síntomas característicos del TLP o que son diagnosticados de TLP con menor frecuencia que los autóctonos. Finalmente, un porcentaje importante de los pacientes con agitación psicomotriz visitados en urgencias son pacientes con TLP y frecuentemente se opta por un tratamiento con antipsicóticos atípicos.

La segunda fase se plantea con la intención de evaluar la efectividad de intervenciones terapéuticas con antipsicóticos atípicos en pacientes con TLP. Por un lado se realizaron estudios abiertos y no controlados con antipsicóticos atípicos en pacientes con TLP agitados o en crisis en urgencias. Dado que en estas situaciones son necesarios fármacos con posibilidad de administración por vía intramuscular, se optó por olanzapina y ziprasidona. Finalmente, se evaluó la eficacia de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de mantenimiento de pacientes ambulatorios con TLP. Para esta investigación se optó por realizar un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo con ziprasidona. Se escogió este fármaco por ser un novedoso antipsicótico de segunda generación con un perfil farmacodinámico a priori interesante para el tratamiento del TLP, por no existir estudios previos en la literatura médica y por los resultados favorables en los estudios no controlados realizados previamente.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Estudios descriptivos en urgencias psiquiátricas:

Hipótesis 1: Los pacientes con TLP que acuden a urgencias psiquiátricas presentan unas características sociodemográficas y clínicas diferenciales. Existen factores clínicos y sociales que influyen en la decisión de hospitalizar a estos pacientes y en la prescripción de los fármacos desde urgencias, en especial, benzodiacepinas y antipsicóticos.

Hipótesis 2: Los pacientes inmigrantes visitados en urgencias son diagnosticados de TLP con menor frecuencia que los pacientes nativos.

Hipótesis 3: Los pacientes visitados en urgencias por agitación psicomotriz con frecuencia son pacientes con TLP y los antipsicóticos atípicos suelen ser el tratamiento de elección.

Intervención terapéutica:

Hipótesis 4: Los antipsicóticos atípicos intramusculares son fármacos efectivos y bien tolerados en el tratamiento de pacientes con TLP que acuden a urgencias de psiquiatría por agitación psicomotriz.

Hipótesis 5: Los antipsicóticos atípicos son útiles para tratar durante breves periodos de tiempo a pacientes con TLP que acuden en situación de crisis.

Hipótesis 6: Los antipsicóticos atípicos son eficaces y seguros en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TLP.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVOS

Principales:

- 1.- Profundizar en el conocimiento de la práctica clínica habitual en los servicios de Urgencias de psiquiatría con pacientes diagnosticados de TLP.
- 2.- Evaluar la efectividad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del TLP.

Secundarios:

1. Describir, mediante estudio observacional en urgencias de psiquiatría, las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados de TLP.
2. Estudiar los factores que condicionan la decisión de hospitalizar a pacientes con TLP que acuden a urgencias y los factores que influyen en la decisión de prescribir psicofármacos, en especial la elección de antipsicóticos o benzodiazepinas.
3. Analizar la relación entre migración y el trastorno límite de la personalidad y la influencia del lugar de origen del inmigrante en esta asociación.
4. Describir las características clínicas de los pacientes agitados visitados en urgencias de psiquiatría y el manejo farmacológico que se realiza en la práctica clínica.
5. Estudiar la eficiencia de los antipsicóticos atípicos olanzapina y ziprasidona por vía intramuscular en pacientes con TLP que acuden a urgencias por agitación psicomotriz.
6. Evaluar la eficiencia de la ziprasidona en pacientes con TLP que acuden a urgencias de psiquiatría en situación de crisis, tanto en la fase aguda como durante las siguientes dos semanas hasta la remisión del episodio.
7. Estudiar la eficacia y tolerancia de la ziprasidona en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con TLP con un ensayo clínico randomizado, doble ciego de tres meses de duración.

MATERIAL Y MÉTODO





MATERIAL Y MÉTODO

Esta Tesis está formada por cuatro artículos y dos cartas que han sido publicados en revistas indexadas y con factor de impacto. Aunque las características de las muestras, los instrumentos psicométricos y los procedimientos estadísticos están exhaustivamente descritos en cada uno de los artículos originales, en este apartado se exponen los aspectos más relevantes.

Es importante destacar que para poder realizar los estudios presentados en esta Tesis, fue necesario realizar un trabajo previo que se muestra en el apartado de Anexos. En primer lugar, dada la ausencia de entrevistas diagnósticas estructuradas específicas para el TLP en castellano, fue necesario validar la entrevista *Diagnostic Interview for Borderlines Revised* (DIB-R) (Barrachina et al., 2004) (Anexo 1). De esta manera disponíamos de una herramienta fundamental para aumentar la fiabilidad en el diagnóstico del TLP.

En segundo lugar, la ausencia de escalas clínicas para evaluar el cambio psicopatológico durante una intervención específica para pacientes con TLP dificultaba la investigación. Aunque inicialmente se utilizaron escalas inespecíficas como la Impresión Clínica Global de severidad (ICG-S), la escala Hamilton de Depresión (HAM-D) y de ansiedad (HAM-A) o la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), estas no podían detectar cambios en algunos síntomas característicos del TLP como el sentimiento de vacío o los problemas en las relaciones interpersonales. Se optó por diseñar la ICG-BPD, una escala para evaluar cambios en los pacientes con TLP. Se trata de una escala basada en la ICG pero específica para pacientes con TLP que mostró unas óptimas características psicométricas (Pérez et al., 2007) (Anexo 2).

En tercer lugar, para evaluar la eficacia de una intervención farmacológica en pacientes con TLP, era importante tener en cuenta algunas limitaciones importantes y habituales en estos pacientes como el mal cumplimiento del tratamiento y la alta tasa de abandonos. Para ello diseñamos un ensayo clínico previo donde objetivamos que añadiendo psicoterapia dialéctica-conductual a un ensayo clínico farmacológico con olanzapina se mejoraba notablemente la adherencia al estudio. Este ensayo previo fue muy útil en los posteriores diseños metodológicos (Soler et al., 2005) (Anexo 3).

MATERIAL Y MÉTODO

Trabajos 1 y 2.

- **Hipótesis 1:** Los pacientes con TLP que acuden a urgencias psiquiátricas presentan unas características sociodemográficas y clínicas diferenciales. Existen factores clínicos y sociales que influyen en la decisión de hospitalizar a estos pacientes y en la prescripción de los fármacos desde urgencias, en especial, benzodiazepinas y antipsicóticos.

Trabajo 1: Pascual JC, Córcoles D, Castaño J, Ginés JM, Gurrea A, Martín-Santos R, García-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Hospitalization and pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder in a Psychiatric Emergency Service. *Psychiatric Services*, 2007; 58: 1199-1204

- **Hipótesis 2:** Los pacientes inmigrantes visitados en urgencias son diagnosticados de TLP con menor frecuencia que los pacientes nativos.

Trabajo 2: Pascual JC, Malagón A, Córcoles D, Gines JM, Soler J, García-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Differences between natives and immigrants in the emergency presentation of patients with borderline personality disorder. *British Journal of Psychiatry* (Aceptado Febrero 2008)

Son dos estudios observacionales en los que se analizó una muestra total de más de once mil visitas a Urgencias de psiquiatría del Hospital del Mar durante un periodo de 4 años. Se estudiaron variables demográficas como la edad, sexo, país de origen, ser nativo o inmigrante, la presencia de problemática social o dificultades idiomáticas. Los pacientes inmigrantes fueron agrupados en cinco categorías en función de la región geográfica de origen: magrebíes, subsaharianos, sudamericanos, asiáticos y de países occidentales (incluía países europeos, Norteamérica y Australia).

Las variables clínicas analizadas fueron: motivo de consulta (agrupadas en seis categorías: clínica psicótica, depresiva, ansiosa, consumo de tóxicos, trastornos de conducta y otros), cómo llegaban a Urgencias (iniciativa propia, en ambulancia, traídos por la policía y otros), la presencia de antecedentes psiquiátricos previos, si realizaban seguimiento psiquiátrico en dispositivos de salud mental ambulatorios, la presencia de consumo de tóxicos, la necesidad de hospitalización y, finalmente, el tratamiento farmacológico actual y el que se añadía tras ser visitado en urgencias.

En cuanto al diagnóstico, dadas las características propias de un servicio de urgencias, los pacientes fueron diagnosticados a partir de la información clínica disponible pero sin utilizar entrevistas estructuradas. Estos diagnósticos fueron agrupados en seis categorías: trastorno psicótico, trastorno afectivo, ansioso, consumo de sustancias, trastorno de personalidad y otros. Cada visita recibía un solo diagnóstico principal (no se recogía la posible comorbilidad) y, por el objetivo del estudio, se identificaron los pacientes con orientación diagnóstica de trastorno límite de la personalidad por el psiquiatra de urgencias. Como algunos pacientes fueron visitados en urgencias en varias ocasiones y con diferentes características clínicas a lo largo de los 4 años, la unidad de análisis estadístico fue cada una de las visitas y no cada individuo.

Además de las variables clínicas, la severidad clínica y social fue evaluada mediante la escala de Escala de Gravedad Somática (GEP), una versión en castellano y validada de la *Severity of Psychiatric Illness* (SPI). Se trata de una escala heteroaplicada de 12 ítems puntuados de 0 (ausencia de gravedad) a 3 (máxima severidad) y que analiza factores clínicos y sociales. Se evalúa: riesgo suicida, riesgo de agresividad a los demás, severidad de los síntomas, capacidad de autocuidado, problemas médicos, problemas de tóxicos, problemas laborales, disrupción familiar, inestabilidad de vivienda, oposición del tratamiento, soporte familiar y disfunción premórbida.

En el primer trabajo se analizaron las diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes con orientación diagnóstica de TLP (1.032 visitas) y el resto de pacientes visitados en urgencias sin diagnóstico de TLP (10.546 pacientes). A continuación, con la muestra de pacientes con TLP se realizaron modelos de análisis de regresión logística multivariable para calcular los factores que estaban asociados con la decisión de hospitalizar a estos pacientes y con la decisión de prescribir benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos.

En el segundo trabajo se analizaron las diferencias demográficas y clínicas entre los pacientes nativos e inmigrantes y entre los distintos subgrupos de inmigrantes en función de su lugar de origen. Finalmente, se estudió mediante un análisis de regresión logística multivariable la relación entre ser inmigrante y el riesgo de ser diagnosticado de TLP, analizando también si existían diferencias en función de las diferentes zonas geográficas de origen independientemente de la edad y el sexo de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Trabajo 3.

- **Hipótesis 3:** Los pacientes visitados en urgencias por agitación psicomotriz con frecuencia son pacientes con TLP y los antipsicóticos atípicos suelen ser el tratamiento de elección.

Trabajo 3: Pascual J.C, Madre M, Puigdemont D, Oller S, Corripio I, Díaz A, Faus G, Pérez V, Alvarez E. Estudio naturalístico: 100 episodios consecutivos de agitación psicomotriz en urgencias psiquiátricas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2006; 34(4): 239-244.

Se trata también de un estudio observacional en el que se analizó una muestra total de 100 pacientes agitados que fueron visitados consecutivamente en Urgencias psiquiátricas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se estudiaron variables demográficas, clínicas y de intervención terapéutica. Como variables de eficacia se utilizaron las escalas *Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-EC) cuyos ítems son: excitación, hostilidad, tensión motora, falta de cooperación y deficiente control de impulsos con una puntuación total que oscila entre 5 (ausencia de agitación) y 35 (severidad máxima); y la *Agitation Calmness Evaluation Scale* (ACES). Se trata de una escala que oscila entre 1 que indica agitación severa a 8 (sueño profundo). Se recogieron también variables pragmáticas como la necesidad de intervenciones farmacológicas sucesivas y necesidad de contención mecánica.

Trabajo 4.

- **Hipótesis 4:** Los antipsicóticos atípicos intramusculares son fármacos efectivos y bien tolerados en el tratamiento de pacientes con TLP que acuden a urgencias de psiquiatría por agitación psicomotriz.

Trabajo 4: Pascual JC, Madre M, Soler J, Borrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Pérez V. Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39: 117-118.

El cuarto trabajo también se realizó en el Servicio de Urgencias psiquiátricas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Se trata de un diseño abierto y no controlado en el que se estudió una muestra de 20 pacientes con TLP y con agitación psicomotriz que eran comparados con 20 pacientes agitados con trastorno psicótico o maníaco. El diagnóstico de TLP, dada

la imposibilidad de realizar el diagnóstico clínico mediante entrevista estructurada en urgencias y por las características del propio paciente agitado, fue confirmado posteriormente a nivel ambulatorio. Las entrevistas diagnósticas utilizadas fueron la DIB-R y la SCID-II. El diseño consistía en un estudio no aleatorizado de 6 horas de duración en el que los pacientes eran tratados con antipsicóticos atípicos intramusculares (olanzapina 10 mg o ziprasidona 20 mg). Se evaluó la eficacia mediante la PANSS-EC, la ACES y variables pragmáticas como la necesidad de contención mecánica o la necesidad de una segunda intervención farmacológica.

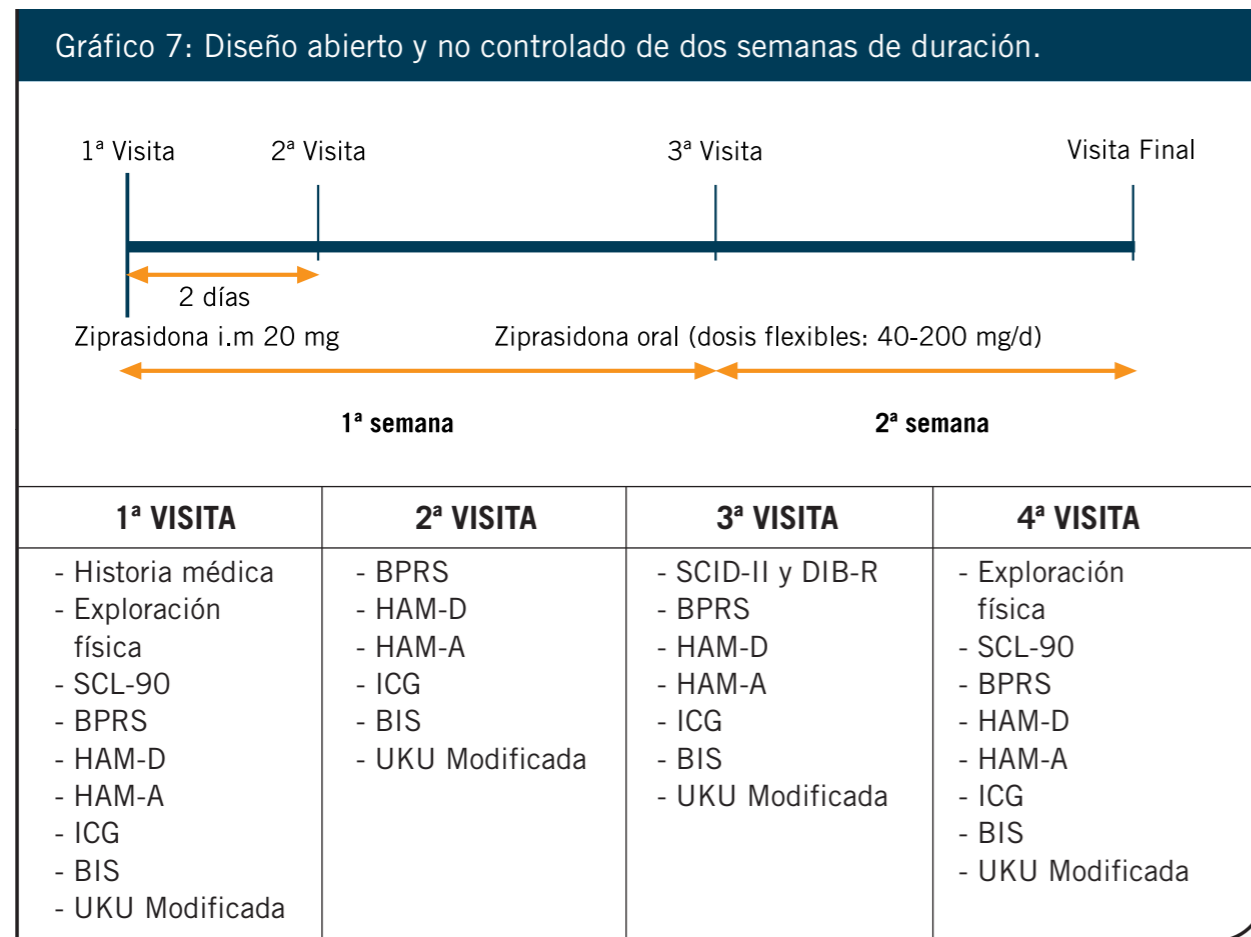
Trabajo 5.

- **Hipótesis 5:** Los antipsicóticos atípicos son útiles para tratar durante breves periodos de tiempo a pacientes con TLP que acuden en situación de crisis.

Trabajo 5: Pascual J.C, Oller S, Soler J, Borrachina J, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in Acute Treatment of Borderline Personality Disorder in Psychiatric Emergencies Services. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004; 65:9, 1281-83.

Es un estudio también realizado en el Servicio de Urgencias psiquiátricas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Con un diseño abierto y no controlado de dos semanas de duración, se estudiaron 12 pacientes con diagnóstico de TLP que acudían a urgencias de psiquiatría en situación de crisis. También en este estudio el diagnóstico de TLP fue confirmado posteriormente a nivel ambulatorio mediante las entrevistas diagnósticas DIB-R y la SCID-II. Los pacientes eran tratados con el antipsicótico atípico ziprasidona. En la primera visita se administraba tratamiento intramuscular con 20 mg y las dos semanas posteriores tratamiento oral a dosis flexibles. La eficacia se evaluó con las escalas de Impresión Clínica Global de severidad (ICG-S), la escala Hamilton de Depresión (HAM-D) y de ansiedad (HAM-A), la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), la *Symptom Checklist-90 Revised* (SCL-90) y la Escala de Impulsividad de Barrat (BIS). La tolerancia se evaluó mediante la recogida de los efectos adversos referidos espontáneamente por los pacientes y con la escala UKU-Modificada para evaluar la presencia de efectos extrapiramidales (*Gráfico 7*).

MATERIAL Y MÉTODO



Trabajo 6.

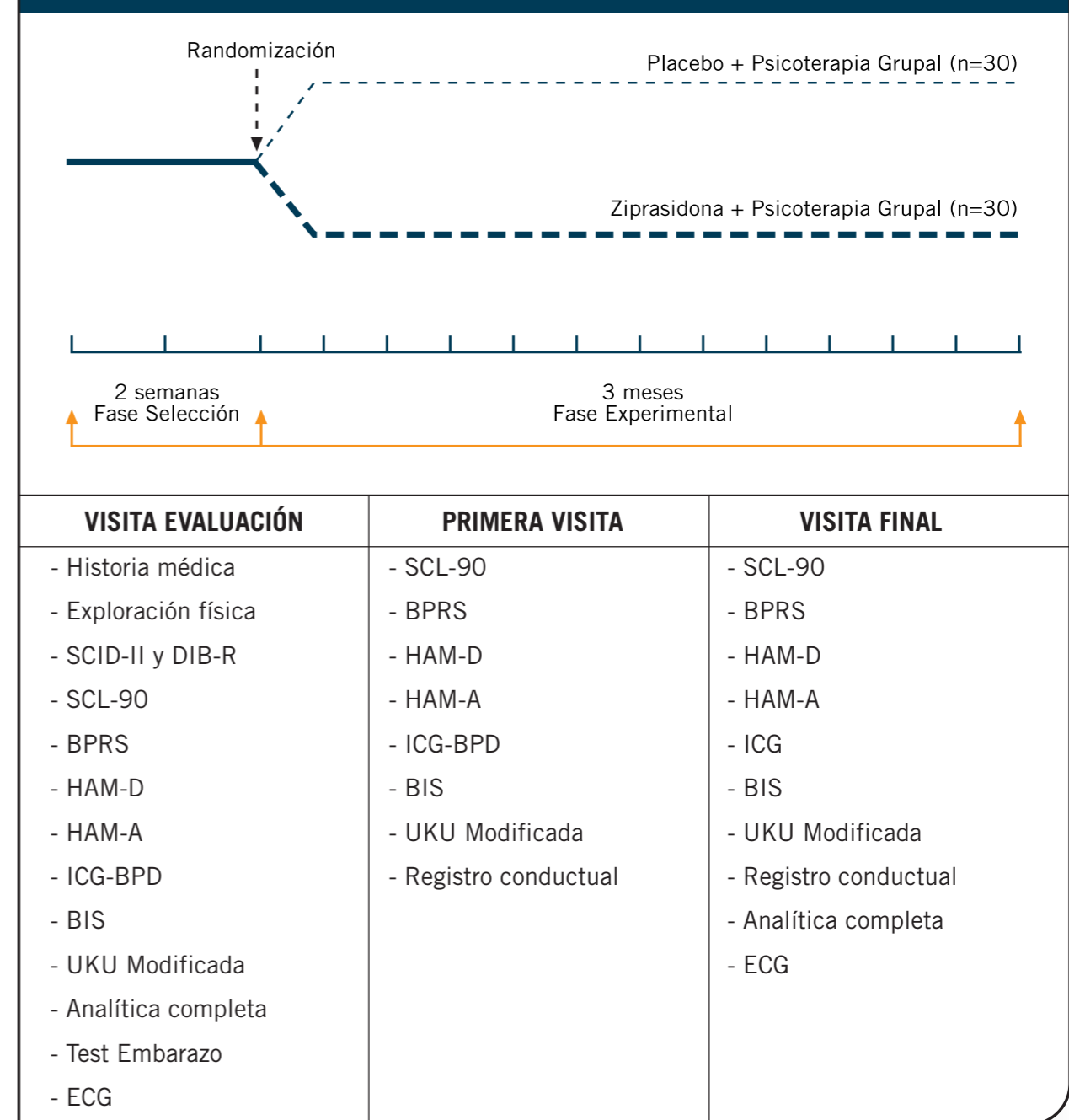
- **Hipótesis 6:** Los antipsicóticos atípicos son eficaces y seguros en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TLP.

Trabajo 6: Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, Pérez R, Tiana T, Barrachina J, Cebriá A, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the treatment of Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Journal Clinical Psychiatry*, 2008; 69: 603-608.

Finalmente, el sexto trabajo es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de tres meses de duración (*Gráfico 8*). Es un estudio realizado con 60 pacientes ambulatorios diagnosticados de TLP mediante las entrevistas diagnósticas DIB-R y la SCID-II. El diseño constaba de dos fases, la fase de selección de dos semanas donde se

establecía el estado basal pre-intervención con la media de dos medidas para evitar las fluctuaciones características del TLP y la fase experimental de 12 semanas. Todos los pacientes realizaban además psicoterapia grupal semanal de apoyo para evitar la elevada

Gráfico 8: Diseño del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración.

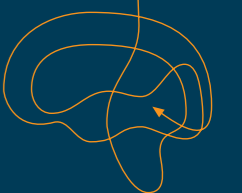




MATERIAL Y MÉTODO

tasa de abandonos característica en estos pacientes. Se evaluó la eficacia y tolerancia de la ziprasidona a dosis flexibles comparado con placebo. La eficacia se avaluó con la escala ICG-BPD aunque también se utilizaron otras escalas clínicas como la escala Hamilton de Depresión (HAM-D) y de ansiedad (HAM-A), la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y la *Symptom Checklist-90 Revised* (SCL-90). La seguridad se evaluó mediante la recogida de los efectos adversos referidos espontáneamente por los pacientes, parámetros analíticos, niveles de prolactina, electrocardiograma (ECG) y con la escala UKU-Modificada para evaluar la presencia de efectos extrapiramidales.

RESULTADOS





RESULTADOS

Por compendio de publicaciones

1. Pascual JC, Córcoles D, Castaño J, Ginés JM, Gurrea A, Martín-Santos R, Garcia-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Hospitalization and pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder in a Psychiatric Emergency Service. *Psychiatric Services*, 2007; 58: 1199-1204
2. Pascual JC, Malagón A, Córcoles D, Gines JM, Soler J, Garcia-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Differences between natives and immigrants in the emergency presentation of patients with borderline personality disorder. *British Journal of Psychiatry* (Aceptado Febrero 2008)
3. Pascual J.C, Madre M, Puigdemont D, Oller S, Corripio I, Díaz A, Faus G, Pérez V, Alvarez E. Estudio naturalístico: 100 episodios consecutivos de agitación psicomotriz en urgencias psiquiátricas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2006; 34(4): 239-244.
4. Pascual JC, Madre M, Soler J, Borrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Pérez V. Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39: 117-118.
5. Pascual J.C, Oller S, Soler J, Barrachina J, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in Acute Treatment of Borderline Personality Disorder in Psychiatric Emergencies Services. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004; 65:9, 1281-83.
6. Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, Pérez R, Tiana T, Barrachina J, Cebriá A, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the treatment of Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Journal Clinical Psychiatry*, 2008; 69: 603-608.



RESULTADOS

Estudio 1. Pascual JC, Córcoles D, Castaño J, Ginés JM, Gurrea A, Martín-Santos R, García-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Hospitalization and pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder in a Psychiatric Emergency Service. *Psychiatric Services*, 2007; 58: 1199-1204

RESULTADOS

Hospitalization and Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder in a Psychiatric Emergency Service

Juan C. Pascual, M.D.

David Córcoles, M.D.

Juan Castaño, M.D.

José M. Ginés, M.D.

Alfredo Gurrea, M.D.

Rocio Martín-Santos, M.D., Ph.D.

Carlos García-Ribera, M.D.

Victor Pérez, M.D., Ph.D.

Antonio Bulbena, M.D., Ph.D.

Objective: This study aimed to determine factors associated with hospitalization and decisions to prescribe psychotropic medication for patients with borderline personality disorder seeking care at psychiatric emergency units. **Methods:** A total of 11,578 consecutive visits were reviewed over a four-year period at a psychiatric emergency service in a tertiary hospital in Spain. Some patients were repeat visitors. Data collected included sociodemographic, clinical, social, and therapeutic information and the Severity of Psychiatric Illness (SPI) score. **Results:** Borderline personality disorder was the diagnosis in 1,032 of the visits (9%) to the emergency department, which corresponded to 540 individuals. Of these visits, 11% required hospitalization. Multivariate statistical logistic regression analysis showed that the decision to hospitalize was associated with risk of suicide, danger to others, severity of symptoms, difficulty with self-care, and noncompliance with treatment. The decision to prescribe benzodiazepines was related to male sex, anxiety as the reason for seeking care, little difficulty with self-care, few medical or drug problems, and housing instability. Factors related to the prescription of antipsychotics were male sex, risk of endangering others, and psychosis as the reason for the visit. Factors associated with the prescription of antidepressants were depression as the reason for seeking help and little premorbid dysfunction. **Conclusions:** Patients with borderline personality disorder had greater clinical severity, but the percentage of hospitalizations was lower than for patients without the disorder. Although a psychiatric emergency service is not the ideal setting to initiate pharmacotherapy, in practice, psychiatrists often prescribe medications in this setting. The SPI was a good tool to assess the severity of illness of these patients. (*Psychiatric Services* 58:XXXXX, 2007)

Dr. Pascual and Dr. Pérez are affiliated with the Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, and the Universitat Autònoma, Barcelona, Spain. The other authors are with the Department of Psychiatry, Hospital del Mar, Barcelona, and the Department of Psychiatry, [Author: correct?] Universitat Autònoma, Barcelona, Spain. Send correspondence to Dr. Pérez, Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni M, Claret 167, Barcelona, Barcelona 08025, Spain (e-mail: vperez@santpau.es).

PSYCHIATRIC SERVICES • ps.psychiatryonline.org • September 2007 Vol. 58 No. 9

Because of the many changes in psychiatric health care in recent years, particularly shorter hospitalization and fewer beds, psychiatric emergency service visits have increased substantially. Return visits are considerably more frequent (1,2). Patients with borderline personality disorder are regular users of psychiatric emergency services and consume high levels of health care and social resources (3). They may present a broad spectrum of symptoms, such as severe behavioral dyscontrol, impulsive aggression, self-mutilation, psychotic-like symptoms, intense anger, and depression. Although crises are usually short-lived and resolve quickly, they tend to be severe. They are therefore often difficult to manage, and clinical and medicolegal complications may arise (4). An emergency unit clinician needs to make two decisions concerning these patients: first, whether hospitalization is required, and second, what medication, if any, should be prescribed.

There is no consensus in the literature about indications for hospitalization of patients with borderline personality disorder who are having a psychiatric emergency. The American Psychiatric Association (APA) 2001 Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder (5) recom-

mends indications for brief hospitalization when patients present an imminent danger to others, lose control of suicidal impulses or make a serious suicide attempt, have transient psychotic episodes, and have symptoms of sufficient severity to interfere with functioning. If the APA guideline recommendations are applied, most patients with borderline personality disorder who visit psychiatric emergency services would require hospital admission, but in reality, very few patients are actually hospitalized. Furthermore, some authors, such as Linehan (6) or Paris (7), believe that hospitalization can be regressive, harmful, and countertherapeutic.

The second controversial question is whether psychiatrists should prescribe medications for patients with borderline personality disorder in a psychiatric emergency service setting. The APA guidelines emphasize that pharmacological treatment for these patients is symptom-specific. However, these patients tend to have multiple symptoms that may lead to unlimited combinations of psychotropic medications (8). Zanarini and colleagues (9) found that 40% of these patients were taking three or more concurrent medications and that 20% were taking four or more. In the emergency room, patients with borderline personality disorder in crisis frequently need rapid, effective pharmacological treatment to control the situation and to decrease the risk of aggression to self and others. The aims of psychiatric emergency service interventions are to treat acute clinical problems (by administering anxiolytic or antipsychotic medication), modify existing drug regimens (such as dosage adjustment), and initiate long-term pharmacotherapy.

No empirical studies or clinical trials have been performed to investigate factors associated with clinicians' decisions to hospitalize patients with borderline personality disorder after they receive psychiatric emergency services or to prescribe psychotropics. The aims of this study were therefore to determine the factors associated with clinicians' decisions concerning these issues.

Methods

We evaluated a total of 11,578 consecutive visits over a four-year period, from January 2002 to January 2006, to the psychiatric emergency services of a university general hospital in Barcelona, Spain. This emergency service provides 24-hour care and, over the four-year study period, a total of ten attending psychiatrists had participated in the initial evaluation and treatment of the patients. Written consent to participate was not obtained, as data were taken from the routine admissions database, but the main principles outlined in the Declaration of Helsinki were followed. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee at Hospital del Mar.

We prospectively studied all visits according to a routine computerized protocol that comprised demographic and clinical information. Some of the patients included in the study had had more than one emergency psychiatric referral during the study period, but the unit of analysis we used was the episode of care and not the individual. Sociodemographic data included age, gender, country of origin, and social status. Clinical characteristics included reason for seeking care (grouped into six categories: psychosis, anxiety, depression, disruptive behavior, drug use, or other), referral source (self-referrals, ambulance, police, or other), previous psychiatric history, previous contact with mental health services, substance abuse or dependence, diagnosis, and current pharmacological treatment. Interventional data included hospitalization, referral to outpatient mental health services, and pharmacological prescription. Pharmacological treatment prescribed at psychiatric emergency services were systematically recorded as of January 2003. Only the most frequently prescribed classes of medications were registered: antidepressants, benzodiazepines, and antipsychotics (both typical and atypical). Medication adjustments at psychiatric emergency services were not collected.

Each psychiatric emergency service referral received a DSM-IV diagnosis. Because patients can have

more than one psychiatric diagnosis, we grouped the major mental disorders into six categories: psychotic, affective, anxiety, drug abuse, personality disorders (including borderline personality disorder), and other axis I disorders. For the purpose of this study, we divided the sample into two groups: patients with borderline personality disorder and patients without borderline personality disorder.

The severity of illness was assessed by the Spanish version of the Severity of Psychiatric Illness (SPI) scale (10,11). It was developed as a patient-level decision support tool to assess the need for services and specialty inpatient care on the basis of the patient's clinical and social factors. It is a clinician-administered rating scale consisting of 12 items that are scored on a 4-point scale that ranges from 0, absent, to 3, higher severity. The items are suicide risk, danger to others, severity of symptoms, difficulty with self-care, medical problems, drug problems, job problems, family disruption, home instability, treatment compliance, family involvement, and premorbid dysfunction. The SPI was completed at the end of the emergency visit with all possible information (patients, family, and clinical records). All psychiatric emergency staff had attended an SPI training program.

Data were analyzed with the SPSS software package (version 12.0). Some of the patients included in the study had had more than one emergency psychiatric visit, but the unit of analysis we used was each episode of care rather than the individual. All hypotheses were tested with a two-tailed significance level of .05. Demographic, clinical, and service use characteristics of patients with borderline personality disorder and patients without borderline personality disorder were compared by chi square tests for categorical variables and Student's *t* tests for continuous variables. SPI items were compared between the two groups by the nonparametric Mann-Whitney *U* test. Factors associated with hospitalization and the decision to prescribe medication for patients with borderline personality disorder were examined by multivariate logistic regression analysis. Univariate

PSYCHIATRIC SERVICES • ps.psychiatryonline.org • September 2007 Vol. 58 No. 9

RESULTADOS

analyses were conducted with variables potentially associated with these decisions. These variables were age, gender, immigrant status, previous psychiatric history, previous contact with outpatient mental health services, substance use, dual diagnosis for a co-occurring psychiatric and substance use disorder, reason for referral, and SPI items. Candidate variables were chosen a priori as an initial step toward screening for subsequent entry into a multivariate logistic regression model. Resultant associations that achieved a significance level of $p < .10$ were retained for entry into the final regression model. In addition, variables that were nonsignificant were screened as potential confounding variables.

Results

From 11,578 patients admitted to the psychiatric emergency services, 1,032 (9%) were diagnosed as having borderline personality disorder. During the study period, some of the patients had more than one emergency psychiatric referral. The total number of different individuals with borderline personality disorder in this sample was 540. Table 1 summarizes demographic and clinical characteristics and shows differences between patients with borderline personality disorder and those without the disorder. In comparison with patients without borderline personality disorder, patients with the disorder were younger, more likely to be female, and less likely to be immigrants. Drug use and dual diagnosis were more common among the patients with borderline personality disorder, and most had a previous psychiatric history and previous contact with outpatient mental health services. Patients with borderline personality disorder were more frequently brought to the psychiatric emergency service by ambulance, the principal reason being referral for disruptive behavior (including impulsive aggression or self-mutilation). The percentage of hospitalization of patients with borderline personality disorder was lower than for patients without borderline personality disorder.

Differences in SPI scores showed that patients with borderline person-

Table 1

Demographic and clinical characteristics of 11,578 emergency visits with and without borderline personality disorder

Variable ^a	With the disorder (N=1,032)		Without the disorder (N=10,546)		p
	N	%	N	%	
Female	653	63	5,430	51	.001
Immigrants	82	8	1,447	14	.001
Previous psychiatric history	953	95	8,155	77	.001
Previous mental health service contact	928	90	7,301	70	.001
Drug use	349	45	2,161	28	.001
Dual diagnosis ^b	310	40	1,417	19	.001
Referral source					
Self	435	42	5,920	56	.001
Ambulance	467	45	3,532	33	.001
Police	28	3	263	2	.664
Other	100	10	819	8	.023
Reason for referral					
Depression	124	12	2,126	20	.001
Anxiety	222	21	2,951	28	.001
Psychosis	11	1	1,060	10	.001
Disruptive behavior	296	28	1,424	13	.001
Drug use	53	5	934	9	.001
Other	336	33	2,050	19	.001
Hospitalization	119	11	1,796	17	.001

^a Mean±SD age was 31.3±9.0 for patients with borderline personality disorder and 41.1±15.6 for patients without the disorder ($p < .001$, by *t* test). All other variables were tested by chi square test (*df*=1).

^b Co-occurring psychiatric and substance use disorders

ality disorder had a higher total score of severity (11.62 versus 8.97 out of 36 points, $p < .001$), higher risk of suicide (.79 versus .41, $p < .001$), and greater danger to others (.53 versus .36, $p < .001$) than patients without borderline personality disorder. Both groups had similar levels of severity of symptoms and self-care ability. Patients with borderline personality disorder had fewer medical problems (.37 versus .59, $p < .001$) but more drug (1.06 versus .73, $p < .001$), job (.99 versus .71, $p < .001$), and family problems (1.66 versus 1.12, $p < .001$).

Factors associated with the decision to hospitalize

The rate of hospitalization was lower among patients with borderline personality disorder than among patients without the disorder. In the group of patients with borderline personality disorder, we analyzed the variables that predicted the decision to hospitalize. Table 2 shows the candidate variables that were chosen as an initial step toward screening for subsequent entry into a multivariate logistic

regression model of hospitalization. Patients with borderline personality disorder who required admission were more likely to have had a previous psychiatric history, previous contact with psychiatric services, greater risk of suicide or being a danger to others, higher levels of severity of symptoms, less self-care ability, reasons for referral other than anxiety, more medical problems, family disruption, home instability, premorbid dysfunction, and greater noncompliance with treatment.

Table 3 shows the final logistic regression model. Independent significant predictors of the decision to hospitalize were greater risk of suicide, being a danger to others, highly severe symptoms, difficulty with self-care, and lack of treatment compliance. The decision to hospitalize was less likely for patients whose reason for referral was anxiety. The receiver operator characteristic analyses according to the final logistic regression model shows that the area under the curve obtained was .88 ($p < .001$, 95% confidence interval=.85-.91).

Table 2

Univariate relationship between demographic and clinical characteristics, Severity of Psychiatric Illness scores, and hospitalization after emergency visits for patients with borderline personality disorder

Variable ^a	Hospitalization (N=119)		Discharge (N=913)		p	OR	95% CI
	N	%	N	%			
Female	79	66	574	63	.454	1.16	.77-1.74
Immigrant	5	4	77	8	.108	.47	.18-1.20
Previous psychiatric history	117	98	866	95	.094	3.17	.76-13.24
Previous contact with a mental health service	113	95	815	89	.052	2.26	.97-5.28
Drug abuse or dependence	39	42	310	46	.555	.87	.56-1.36
Dual diagnosis ^b	35	38	275	41	.094	.91	.58-1.43
Reason for referral							
Depression	19	16	105	11	.159	1.46	.86-2.48
Anxiety	10	8	212	23	.001	.30	.15-.59
Psychosis	1	1	10	1	.799	.76	.00-6.03
Disruptive behavior	37	31	249	27	.381	1.20	.79-1.82
Drug abuse or dependence	6	5	47	5	.961	.97	.40-2.34
Others	46	39	290	32	.131	1.35	.91-2.00
Severity of Psychiatric Illness measure							
Suicide risk ≥2	70	59	82	9	.001	14.33	9.32-22.00
Danger to others ≥1	77	65	341	38	.001	3.03	2.03-4.52
Severity of symptoms ≥2	107	90	522	58	.001	6.52	3.54-12.02
Self-care ability ≥1	100	92	510	56	.001	8.44	4.36-16.34
Medical problems ≥2	77	65	341	37	.007	2.04	1.20-3.48
Drug problems ≥2	48	40	324	36	.334	1.21	.82-1.79
Job problems ≥2	41	34	277	31	.394	1.19	.79-1.78
Family disruption ≥2	91	76	519	57	.001	2.39	1.53-3.73
Home instability ≥2	29	25	157	17	.056	1.55	.98-2.43
Treatment compliance ≥3	15	13	21	2	.001	6.07	3.03-12.14
Family involvement ≥2	36	30	251	28	.57	1.12	.74-1.75
Premorbid dysfunction ≥2	81	68	513	57	.018	1.62	1.06-2.44

^a Mean±SD age was 32.3±5.0 for patients with borderline personality disorder and 31.2±9.2 for patients without the disorder ($p = .228$, OR=1.01, 95% CI=.99-1.03). All other comparisons were by chi square test (*df*=1).

^b Co-occurring psychiatric and substance use disorders

Factors associated with the decision to prescribe medications

On arrival at the emergency service, 356 patients (46%) with borderline personality disorder were taking antidepressants, 349 (45%) benzodiazepines, and 217 (25%) antipsychotics. Further medications prescribed at psychiatric emergency services were benzodiazepines for 162 patients (21%), antipsychotics for 141 patients (18%), and antidepressants for only 42 patients (5%).

Table 3 presents the final logistic regression model concerning the decision to prescribe benzodiazepines, antipsychotics, or antidepressants. Patients with borderline personality disorder who required benzodiazepine prescription were more likely men, with less severe symptoms, greater self-care ability, and fewer medical, drug, and family problems. The main reason for referral was anxiety. Disruptive behavior, drug use, or

"other causes" were less frequent. In the final logistic regression model, independent significant predictors of prescription of benzodiazepines were being male, less difficulty with self-care, fewer medical and drug problems, greater home stability, and anxiety as the reason for referral.

Patients with borderline personality disorder who required antipsychotic prescription were more likely men, with higher drug use, greater risk of danger to others, less self-care ability, and psychosis as the main reason for referral. Independent significant predictors were male gender, higher risk of danger to others, and psychosis as the most frequent reason for referral.

Variables that were significant predictors of the need for antidepressants were female gender, less drug abuse, more family disruption, more premorbid dysfunction, and depressive symptoms as the main reason for referral. Independent significant

predictors for antidepressant prescription were depression as the reason for referral and less premorbid dysfunction.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to empirically assess factors associated with decisions to hospitalize and prescribe medication for patients with borderline personality disorder in a psychiatric emergency service setting. We found that in 9% of psychiatric emergency service visits, borderline personality disorder was the diagnosis. In comparison with patients without borderline personality disorder, this group was younger and more likely to be female, and substance use disorder and dual diagnosis were more common. Our findings indicate that most of these patients had a history of psychiatric problems and previous contact with outpatient mental health services. On the SPI

RESULTADOS

rating scale, patients with borderline personality disorder had the highest total score of severity, greater risk of suicide and danger to others, and fewer medical problems but more drug, job, and family problems.

Two main findings emerged from this study. First, although patients with borderline personality disorder had greater clinical severity and more social problems, the percentage of hospitalizations was lower than for patients without borderline personality disorder. A possible explanation for this may be that the emergency clinician often considers that the crises tend to resolve within a short period, that hospitalization in a conventional unit is not helpful for these patients, or that these patients can be potentially disruptive to hospital units. In practice, the clinician generally prefers outpatient treatment or partial hospitalization. The factors associated with the decision to hospitalize were risk of suicide, danger to others, severe symptoms, difficulty with self-care, and lack of compliance with treatment. Hospitalization was less frequent if the reason for referral was anxiety. In contrast with APA practice guidelines (5,12), psychotic symptoms were not an indication for hospitalization; in only 11 of 1,032 visits (1%) were patients with borderline personality disorder referred for psychotic symptoms, and hospitalization was required in only one instance. On the other hand, our results were consistent with these guidelines to confirm the other three indications for brief hospitalization: imminent danger to others, loss of control of suicidal impulses or serious suicide attempt, and symptoms of sufficient severity to interfere with functioning (greater severity of symptoms and less self-care ability). Furthermore, we found that lack of compliance independently predicted admission. Although lack of treatment compliance could reflect nonacceptance of need for help, it might also be influenced by the compulsory hospitalization laws or the mental health system in each country (13).

The second finding of note is that, although a psychiatric emergency service is not the best setting in which to initiate pharmacotherapy, in

Table 3

Logistic regression models of the decision to hospitalize and prescribe medication (benzodiazepines, antipsychotics, or antidepressants) for patients with borderline personality disorder who visited a psychiatric emergency service

Variable	B	OR	95% CI	p
Decision to hospitalize (1,032 visits)				
Reason for referral: anxiety	-.915	.40	.19-.83	.015
Severity of Psychiatric Illness measure				
Suicide risk ≥ 2	2.335	10.33	6.38-16.71	.001
Danger to others ≥ 1	.939	2.55	1.50-4.11	.001
Severity of symptoms ≥ 2	1.158	3.28	1.67-6.40	.001
Self-care ability ≥ 1	1.638	5.14	2.54-10.39	.001
Treatment compliance ≥ 3	1.505	4.50	1.89-10.69	.001
Benzodiazepine treatment (775 visits)				
Gender (female)	-.651	.52	.35-.76	.001
Reason for referral: anxiety	1.329	3.77	2.52-5.66	.001
Severity of Psychiatric Illness measure				
Self-care ability ≥ 1	-.405	.61	.42-.88	.009
Medical problems ≥ 2	-.969	.36	.15-.88	.026
Drug problems ≥ 2	-.539	.58	.38-.88	.01
Home instability ≥ 2	-.714	.49	.27-.87	.015
Antipsychotic treatment (775 visits)				
Gender (female)	-.45	.63	.43-.94	.024
Danger to others ≥ 1*	.727	2.07	1.39-3.06	.001
Reason for referral: psychosis	1.929	6.88	1.64-28.90	.008
Reason for referral: others	-.561	.57	.37-.877	.011
Antidepressant treatment (775 visits)				
Reason for referral: depression	1.115	3.04	1.38-6.72	.006
Comorbid dysfunction ≥ 2*	-.799	.45	.23-.85	.014

* Severity of Psychiatric Illness scale measure

practice, psychiatrists frequently prescribe medications for patients with borderline personality disorder in emergency units. In our study, a majority of patients with borderline personality disorder were receiving pharmacological treatment when they were referred to the psychiatric emergency service. Previous studies also indicate that these patients are prescribed a greater number of psychotropic medications than patients without borderline personality disorder (8,14). As for the medications newly prescribed in the psychiatric emergency service setting, 21% of clinicians initiated treatment with benzodiazepines and 18% with antipsychotics to treat acute clinical problems.

We analyzed the factors associated with the clinician's decision to prescribe either anxiolytic or antipsychotic medication. Benzodiazepines were chosen for patients with less clinical severity, when the reason for referral was anxiety, and when there was less difficulty with self-care and fewer medical and drug problems.

Nevertheless, antipsychotics were prescribed more often to male patients and were associated with higher risk of danger to others, less self-care ability, higher drug use, and psychosis as the reason for referral. Although antipsychotics were usually reserved for higher clinical severity, recent studies suggest that second-generation antipsychotics, such as olanzapine or ziprasidone, are a useful and safe treatment for patients with borderline personality disorder in acute exacerbations (4,15). These medications are thought to improve mood and anxiety symptoms and reduce impulsive and aggressive behaviors (16). Finally, only 5% of patients initiated treatment with antidepressants. The psychiatric emergency service is probably not the most suitable setting to initiate long-term de novo pharmacotherapy for patients with borderline personality disorder, and this decision should be made by the patient's regular psychiatrist.

Another consideration raised by these data is that the SPI scale was a good tool for assessing severity of ill-

ness in a psychiatric emergency service for patients with borderline personality disorder, and it predicted a large proportion of hospitalization decisions. Moreover, social factors may influence clinicians' decisions with patients with borderline personality disorder, and the SPI is based on the patient's clinical and social factors.

This study has some significant limitations. First, psychiatric diagnosis was limited to the information available at the emergency service, because a complete history or structured interview is not usually feasible in this setting. However, 95% of patients with borderline personality disorder had a previous psychiatric history and previous DSM-IV diagnosis in outpatient mental health services. Moreover, prior studies indicate a high reliability among diagnoses made by psychiatric emergency service clinicians (17). Second, comorbid diagnoses other than substance abuse or dependence may also bear on the clinician's decision, and we did not analyze these in our study because every psychiatric emergency service visit received only one principal diagnosis. It is possible that patients diagnosed as having an affective, anxiety, or drug abuse disorder were also patients with borderline personality disorder. Third, most patients with borderline personality disorder in our sample were currently taking pharmacological treatment, and these medications may have influenced psychiatric emergency unit prescription decisions. Information concerning adjustment of previous medication was not collected. Finally, other factors that were not investigated could influence the decision-making process; these include the mental health service system, restrictions on the criteria for inpatient hospitalization, and difficulties with outpatient mental health follow-up.

The findings of this study reflect practice patterns from a single urban emergency unit in Spain, and their generalization to other institutional settings and other countries may be limited. The study design did not examine the possible benefits of the clinical decisions, and therefore, recommendations cannot be made.

Conclusions

Our findings indicate that although patients with borderline personality disorder had more clinical severity than patients without the disorder, the percentage of hospitalizations was lower. The decision to hospitalize was associated with risk of suicide, danger to others, severity of symptoms, difficulty with self-care, and noncompliance with treatment. The decision to prescribe benzodiazepines was related to being a male patient, anxiety as the reason for seeking care, little difficulty with self-care, few medical or drug problems, and home instability. Factors related to the prescription of antipsychotics were being male, risk of endangering others, and psychosis as the reason for the visit. Factors associated with the prescription of antidepressants were depression as the reason for seeking help and little premorbid dysfunction.

This was a naturalistic study that addressed actual practice at an emergency service with respect to patients with borderline personality disorder. Future clinical research designed to analyze the effect of clinicians' decisions is needed.

Acknowledgments and disclosures

This study was supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (Ministry of Health, Spain), from IREM-TAP. The authors thank the emergency psychiatric clinicians at Hospital del Mar for their participation in the study.

The authors report no competing interests.

References

- Ernst CL, Bird SA, Goldberg JE, et al. The prescription of psychotropic medications for patients discharged from a psychiatric emergency service. *Journal of Clinical Psychiatry* 67:729-736, 2006
- Bullmann A, Sauer M, Demuthmann K. Effects of patient and health-system characteristics on community tenure of discharged psychiatric inpatients. *Psychiatric Services* 55:687-690, 2004
- Parn J. Implications of long-term outcome research for the management of patients with borderline personality disorder. *Harvard Review of Psychiatry* 10:315-323, 2002
- Pascual JC, Oller S, Soler J, et al. Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services. *Journal of Clinical Psychiatry* 65:1251-1252, 2004
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with

- borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 158(Oct suppl):1-52, 2001
- Lieberman MM. *Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. New York: Guilford, 1990
- Parn J. Is hospitalization useful for suicidal patients with borderline personality disorder? *Journal of Personality Disorders* 18:240-247, 2004
- Sancour BA, Hyltonski D, Guther CA. Borderline personality and psychotropic medication prescription in an outpatient psychiatry clinic. *Comprehensive Psychiatry* 14:474-478, 2000
- Zanetti MC, Frakeshug FR, Henness J, et al. Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and axis II comparison subjects followed prospectively for 5 years. *Journal of Clinical Psychiatry* 65:29-36, 2004
- Lyons J, Stoteman J, Neme J, et al. Predicting psychiatric emergency admissions and hospital outcome. *Medical Care* 35:902-900, 1997
- Bullmann A, Pampal S, Oller S, et al. Severity measures in psychiatric illness [in Spanish]. *Archivos de Neurobiología* 7:60-70, 1997
- O'Leary JM. *Guideline Watch: Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder*. Arlington, Va: American Psychiatric Association, 2005
- Carliano R, McConnell W, Forrester P, et al. Psychiatric emergency services and the system of care. *Psychiatric Services* 54:351-352, 2003
- Bender DS, Skodol AE, Pagano ME, et al. Prospective assessment of treatment use by patients with personality disorders. *Psychiatric Services* 57:254-257, 2006
- Pascual JC, Madre M, Soler J, et al. Inoperable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry* 30:117-119, 2008
- Soler J, Pascual JC, Campins MJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of borderline personality disorder: olanzapine plus dialectical behavior therapy. *American Journal of Psychiatry* 162:1222-1224, 2005
- Winters MD, Peabody CE. Reliability of diagnoses made by psychiatric residents in a general emergency department. *Psychiatric Services* 46:1254-1256, 1995



RESULTADOS

Estudio 2. Pascual JC, Malagón A, Córcoles D, Gines JM, Soler J, Garcia-Ribera C, Pérez V, Bulbena A. Differences between natives and immigrants in the emergency presentation of patients with borderline personality disorder. *British Journal of Psychiatry* (Aceptado Febrero 2008)

RESULTADOS

Differences between natives and immigrants in the emergency presentation of patients with borderline personality disorder.**Running Title: Migration and Borderline Personality Disorder**

Pascual JC**, Malagón A*, Córcoles D*, Gines JM*, Soler J**, Garcia-Ribera C*, Pérez V**, Bulbena A*

**Department of Psychiatry, IAPS, Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona, Spain*
Universitat Autònoma de Barcelona

***Department of Psychiatry, Sta. Creu i St. Pau Hospital*
St Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain
Universitat Autònoma de Barcelona

SUMMARY

Background: Several studies have suggested that immigrants have higher rates of psychiatric emergency service (PES) use and higher risk of mental disorders such as schizophrenia than natives. This study was aimed to compare the risk of being diagnosed as Borderline Personality Disorder (BPD) in immigrants and natives in a PES and determine differences according to area of origin.

Methods: A total of 11578 consecutive admissions over a 4-year period at a tertiary hospital PES were reviewed. The collected data included socio-demographic and clinical variables and the Severity of Psychiatric Illness (SPI) rating score. Psychiatric diagnosis was limited to information available at the emergency room given that a structured interview is not usually feasible in this setting. The diagnosis of BPD was based on DSM-IV criteria. Immigrants were divided into five groups according to region of origin: North Africa, sub-Saharan Africa, South America, Asia and Western countries.

Results: Multivariate statistical logistic regression analysis showed that all subgroups of immigrants had a lower risk of being diagnosed as BPD than natives independently of age and gender. Furthermore, the rates of BPD diagnosis were considerably lower in Asian and sub-Saharan subgroups than in South American, North African, Western or native subgroups.

Conclusion: Our results showed that the psychiatrists at the emergency service diagnosed BPD in immigrant patients less frequently than in natives. Our results do not support the concept of migration as a risk factor for BPD diagnosis.

Key Words: Immigrant, Borderline Personality Disorder, Psychiatric Emergency Service.

INTRODUCTION

Spain has recently changed from being a country of emigration to one of immigration and in the last 5 years the numbers of immigrants have increased dramatically. The percentage of immigrants in Barcelona is currently 14% of the total population and in some areas of the city this rate reaches 38% [1].

Several studies have suggested that immigration could be a risk factor for mental health disorders such as psychosis and that immigrants present higher rates of psychiatric emergency services (PES) utilisation than natives [2-4]. However, other reports do not support these findings and argue that immigrants present a lower risk of psychiatric disorders, such as alcohol and drug use disorders, major depression, dysthymia, mania, or anxiety disorders [5-7], and tend to under-use psychiatric services [8,9]. In some of these studies immigrant samples have been analysed as a single group and major cultural differences related to region of origin are not taken into account.

The association between personality disorder and migration or ethnicity has not been extensively investigated. Although several authors have found lower rates of personality disorder among black patients compared with white patients in forensic and nonforensic psychiatric services [10,11], we found only two studies that analysed the relationship between immigration and personality disorders in PES. Tyrer et al. [12] found a lower incidence of personality disorder among Afro-Caribbean patients compared with Caucasians presenting to a PES in London, and Baleyrier et al. [13] reported a lower frequency of a general personality disorder in immigrants presenting at a PES in Geneva when compared to natives. Paris [14] suggests that immigration itself could be a social risk factor for Borderline Personality Disorder (BPD) and that some immigrants from traditional societies without borderline pathology in their country of origin might develop BPD in a modern society such as North America. The aims of this study were to examine the association between immigration and BPD in a PES in Spain and to investigate possible differences in relation to the region of origin.

MATERIAL AND METHOD

We evaluated a total of 11578 consecutive admissions seen over a 4-year period at the PES of a tertiary university hospital in the city of Barcelona, Spain. This hospital is part of the National Health Service and it provides free medical service 24 hours per day to natives and immigrants, regardless of legal status. The hospital's catchment area serves a population of 332,000 and has the highest immigrant concentration in Barcelona.

Written consent to participate in the study was not obtained as information was collected from routine admission data, but the principles outlined in the Declaration of Helsinki were followed. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee at the Hospital del Mar.

We studied all admissions following a routine computerised protocol that comprised demographic and clinical variables [15,16]. Socio-demographic data included age, gender and country of origin. Clinical characteristics included: reason for seeking care (grouped in six categories: psychosis, anxiety, depression, disruptive behaviour, drug use, or other), referral source (self-referrals, ambulance, police or other), pre-

vious psychiatric history, previous contact with mental health services, substance abuse or dependence, diagnosis and hospitalisation. It is not usually possible to administer semi-structured diagnostic instruments in the context of the PES. Diagnosis was therefore made based on information gathered from the patient and family, and from any computerised outpatient psychiatric data available at the centre. Because patients can have more than one psychiatric diagnosis, we grouped the major mental illnesses into six categories: psychotic, affective, anxiety, drug abuse, personality (including BPD), and other axis I disorders. For the purpose of this study, BPD diagnosis was made at the time of admission using the information collected, systematically assessing each DSM-IV criteria for BPD. Comorbid diagnoses were not analysed as each admission received only one main diagnosis. "Immigrants" were defined as any foreign-born individuals, regardless of whether or not they had been granted Spanish nationality. Tourists were not included in the sample. We divided the immigrants into five groups according to region of origin: North Africa, sub-Saharan Africa, South America, Asia, and Western countries (Europe, USA, Canada and Australia).

The severity of illness was assessed by the Spanish version of the Severity of Psychiatric Illness (SPI) scale [17,18]. This instrument was developed as a patient-level decision support tool to assess the need for services - specially inpatient care - based on each patient's clinical and social factors. It is a clinician-administered rating scale consisting of 12 items that are scored on a four-point scale from 0 (absence of severity) to 3 (severe problem). Specific domains include suicide risk, danger to others, severity of symptoms, difficulty with self-care, medical problems, drug problems, job problems, family disruption, housing instability, treatment compliance, family involvement, and premorbid dysfunction. The SPI was completed by the clinician at the end of the PES visit based on all available information (from patients, family and clinical records). All psychiatric emergency staff had attended an SPI training program.

Data were analysed using the SPSS 14.0 software package. Over the 4-year period, a single patient may have been seen more than once at the PES. However, as their socio-demographic and clinical characteristics (e.g. diagnosis, reason for referral, SPI scores) possibly varied between consultations the unit of analyses used was each separate episode of care rather than the individual patient. All hypotheses were tested at a two-

RESULTADOS

sided, 0.05 significance level. Demographic and clinical characteristics of immigrants and natives were compared by chi-square tests for categorical variables, and by Student's t tests for continuous variables. SPI items were compared between the two groups using the non-parametric Mann-Whitney U test. We also analysed differences between each subgroup of immigrants in comparison with the native group.

The relation between immigrant subgroups and BPD diagnosis was examined by multivariate logistic regression analysis. The dependent variable was BPD diagnosis and the independent variables were all subgroups of immigrant status. Age and gender were included as potential confounding variables.

RESULTS

From 11578 admissions to the PES, 1345 (11.6%) were immigrants: 35% were from South America, 29% from North African, 24% from Western countries, 8% from Asia and 4% from sub-Saharan Africa. A total of 250 admissions were excluded from the study because they were tourists.

Table 1 summarises demographic and clinical characteristics and shows the differences between the total immigrant group and native patients. Compared to the native group, immigrants were younger and more frequently males. Forty-three percent of immigrant patients presented serious social problems and 11% had a language barrier. They had fewer psychiatric antecedents and less previous contact with outpatient mental health services. There were no differences between immigrant and native groups respect to substance use disorder. The percentage of hospitalisation was higher for immigrants than for natives. Immigrants were more frequently brought to the PES by ambulance or police. Rates of BPD diagnosis among immigrants were lower than in the native sample, 5.7% versus 9.5%, respectively. The SPI scale showed that compared with natives, immigrants had lower levels of symptom severity, suicide risk and medical problems and a similar risk of danger to others and drug problems. However, they showed more difficulties related to job, family and housing.

Table 2 shows demographic and clinical variables for each subgroup of immigrants as compared to natives. Table 3 presents differences in SPI scores. All subgroups of immigrants showed lower rates of BPD

diagnosis than natives. However, rates in the subgroups of patients from South America, North Africa and Western countries were more similar to those of the native sample than those in the Asian and sub-Saharan African subgroups.

Patients from North Africa manifested more substance abuse, and they were more frequently brought to the PES by police. Hospitalisation was higher than for natives. The reason for emergency consultation was more frequently disruptive behaviour and depression was infrequent. These patients had a greater risk of danger to others but lower severity of symptoms and fewer medical problems. They had more difficulties related to job, family and housing than natives.

Sub-Saharan Africans had a similar rate of drug problems when compared to natives. The main reason for consultation was psychotic symptoms and there were more hospitalisations in this subgroup than in natives. They did not present risk of suicide but had a greater risk of danger to others and more job, family and housing difficulties.

The South American subgroup was the only immigrant group with a greater proportion of females than males. They had fewer drug problems but more anxiety symptoms than natives. Total SPI scores were lower and they showed less severity of symptoms, less risk of suicide, lower risk of danger to others and more self-care ability. However, they had more job and family problems than natives.

Asiatic patients presented fewer drugs problems and they were more frequently brought to the PES by ambulance than natives. The main reasons for consultation were disruptive behaviour and psychotic symptoms. Depression was less frequent than in the native group. The proportion of hospitalisation was higher than for native patients. SPI scores were similar to natives for all items.

Finally, immigrants from Western countries presented clinical characteristics that were similar to natives but they had more job, family and housing difficulties.

Table 4 shows the final logistic regression model that included the immigrant subgroups, age and gender as independent variables. The logistic regression was significant for all variables. Younger patients were more likely to be attributed a diagnosis of BPD than older

patients, with an odds ratio (OR) of 0.94 (CI: 0.939-0.950). Males had less risk of receiving a diagnosis of BPD than women, with an OR of 0.56 (CI: 0.495-0.650). All subgroups of immigrants were less likely to be diagnosed as having BPD when compared with natives, independently of age and gender. Sub-Saharan Africans had more than seven times less chance of being diagnosed as having BPD as compared to natives, with an OR of 0.13 (CI: 0.018-0.944). Asians showed more than four times less risk with an OR of 0.23 (CI: 0.075-0.738). North Africans, South Americans, and Westerners presented approximately two times less risk, with OR of 0.46 (CI: 0.304-0.702), 0.40 (CI: 0.269-0.599) and 0.42 (CI: 0.268-0.679), respectively.

To explore the cross-cultural validity of the BPD diagnoses, we compared BPD patients according to region of origin. We analysed the age, gender and SPI items that are usually related with "BPD symptoms" such as suicide risk, danger to others, drug problems and family disruption. We found that all BPD patients were similar, independently of region of origin. There was no significant difference between subgroups in gender, risk of suicide, risk of danger to others or family disruption. However, BPD patients from North Africa and sub-Saharan Africa were younger and BPD patients from Asia were older than natives. Only BPD patients from Western countries had significantly fewer drug problems than native BPD patients.

DISCUSSION

We found significant clinical differences between immigrant and native patients attended at a psychiatric emergency service. We also observed differences between subgroups of immigrants in relation to geographical origin. While immigrants from South America and Western countries presented clinical characteristics that were similar to natives, immigrants from African and Asian countries differed considerably. We also found that BPD was diagnosed by the emergency psychiatric clinicians less frequently in immigrants than in natives. Moreover, subgroups from Asia and sub-Saharan Africa were attributed this diagnosis less frequently than other subgroups of immigrants.

Differences between immigrant and native patients

The finding that immigrant patients were younger and predominantly males has been reported previously [4] and can be expected given that, in general, young men

are more likely to migrate than women. Immigrants had less previous contact with the ambulatory psychiatric care system than natives and were more often brought by ambulance or non-voluntarily by the police. Previous studies have also shown that immigrants do not seek care through the usual psychiatric circuits and take longer to seek help [19,4]. A delay in care seeking could explain why, in our setting, immigrants showed higher illness severity when seen at the PES and were more often brought involuntarily. Differences in cultural conceptualisation of mental illnesses could also account for the fact that they themselves do not seek help when they have psychiatric symptoms [19].

The higher percentage of hospitalisations among immigrants when compared to natives could be related to the fact that when immigrants arrived at the PES, they generally presented more severe symptoms, with higher levels of psychotic symptomatology and a greater risk of danger to others. This could perhaps be related to the unstructured environment in which immigrants often find themselves.

A relationship between migration and psychiatric disorders has not been clearly established. While a recent meta-analysis found that migration was an important risk factor for the development of schizophrenia [3], other studies have reported a lower risk of psychiatric disorders such as alcohol and drug misuse, major depression, dysthymia, mania, and anxiety disorders in immigrant populations [5-7]. In another recent meta-analysis, migration was not found to be a risk factor for mood disorders [20]. In our study, immigrants presented more psychotic symptoms but fewer depressive symptoms than natives. As in other studies, we also found that immigrants were unlikely to seek medical help for depression [20]. It is possible that these patients do not seek medical care as they do not consider their symptoms as an illness. It is important to point out that in agreement with other studies, we found that immigrants had a lower risk of suicide [4].

Differences between subgroups of immigrant patients

Differences among immigrants according to geographical origin have been reported previously by other authors [4,20]. The lack of difference between South Americans and Spanish natives in our study could be related to the fact that cultural and linguistic similarities may reduce the stress of acculturation in this subgroup. Patients from Western countries also presented

RESULTADOS

few problems regarding integration. In general, they do not find marked cultural differences and do not therefore present severe adaptation problems. Furthermore, the medical and psychiatric healthcare system in their country of origin is generally comparable to that in Spain, and their attitudes and beliefs towards mental illness are also comparable to those of natives.

In contrast, cultural differences in subgroups of patients from African and Asian countries are more marked. They generally present behavioural disorders and psychotic symptoms, but they do not usually contemplate depressive symptoms as an illness and rarely seek treatment for such disorders [21,4]. It is also possible that they may use alternative medicine practices, such as acupuncture or herbal medicine.

Association between immigration and BPD diagnosis

Our findings support two previous studies that analysed rates of personality disorder among ethnic minorities and foreign patients in a PES. Tyrer et al. [12] found that the incidence of personality disorder among Afro-Caribbean patients attending a PES (25%) was lower than among Caucasians (63%), and Baleyrier et al. [13] reported that foreign patients seen at a PES in Geneva were less likely to be given this diagnosis than natives.

There may be several possible explanations for this lower risk of being diagnosed as BPD in certain immigrant groups. The first is the possibility that this is a true finding. Although epidemiological data are as yet lacking in areas of Asia and Africa, authors such as Murphy [22] and Paris [14] suggest that traditional cultures may provide protective factors against BPD symptoms such as impulsive or parasuicide acts. These societies are likely to provide protective rules, values and roles that tend to induce acceptance with family and community expectations and inhibit emotional expression. Western societies, on the other hand, offer more flexible values and rules, favouring individualism and greater emotional expression [14]. According to Linehan, achievement of personal goals is considered a priority, while a lack of motivation or discipline is associated with failure, a factor that could play a role in BPD development in the western world [23]. Millon [24] and Paris [25] consider the increased prevalence of BPD in Western countries in recent decades may also be due to rapid social change and the breakdown of community norms. Based on this argument, Paris

suggests that immigration could be a trigger factor of BPD as some patients who did not present BPD symptoms in their country of origin developed them on immigrating to modern societies. Our results, however, do not coincide with this hypothesis as we found a lower risk of being diagnosed as BPD among immigrants. Nevertheless, it should perhaps be taken into consideration that as immigration is a relatively new phenomenon in Spain the immigrants evaluated in our centre are not yet totally immersed in their newly adopted society. Future studies in younger immigrants and second-generations who will be more influenced by the western way of life may be interesting to help to clarify this. Another point that can not be overlooked is the possibility that a lower incidence of BPD diagnosis in immigrants could be related to the fact that those individuals who migrate might have a more "resilient" personality than their counterparts who do not migrate.

As a second explanation, it cannot be ruled out that our findings might be explained by some methodological artefact in the diagnosis. If diagnosis of BPD is particularly difficult in a PES, it is even more complicated when there are cross-cultural differences. Our findings could be influenced by several types of bias: cross-cultural construct bias (originating from differences across cultures in the constructs being measured), cross-cultural method bias (as the result of administering the instrument across cultures), or cross-cultural item bias (from the items being used as indicators of these constructs). A bias in cross-cultural clinical judgement is yet another valid possibility [26,27]. However, the cross-cultural validity of BPD diagnosis in our study was found to be acceptable, as all BPD patients presented similar characteristics regardless of their country of origin. The differences between subgroups of immigrants could have been partly the result of a language barrier and/or misperception of culturally appropriate expression. Groups with the lowest risk of BPD diagnoses, for example, had a more severe language barrier. Nevertheless, the clinicians had two resources at their disposal to deal with these communication difficulties. Firstly, the hospital disposes of a network of foreign interpreters to help in clinical interviews when required, and secondly, the local health authorities provide a 24-hour telephone interpreter system. Therefore, we consider it is very unlikely that lower rates of BPD diagnosis in African and Asiatic patients are the result of diagnostic errors due to idiomatic difficulties. It should also be taken into consideration

that different ethnic groups may express emotions and distress differently. In our sample, sub-Saharan African patients did not express suicide risk or depressive symptoms, but they did show disruptive behaviour. In a study in the US, Chavira et al. [28] found that Hispanics presented higher levels of BPD diagnosis than Caucasians or Afro-Americans. In our setting however, Hispanics had a similar percentage of BPD to natives, possibly due to their cultural similarities with Spain.

A final explanation could be that some subgroups do not seek help at PES for typical BPD symptoms. At present in Spain, certain subgroups of immigrants, particularly those from Asian and sub-Saharan African countries, are more likely to have illegal status, and they are therefore less likely to voluntarily seek mental health care than natives or legal immigrants. Patients in these subgroups were more frequently brought to the PES involuntarily and they usually presented severe symptoms such as psychotic disorders or disruptive behaviour. The rates of BPD diagnosis were therefore proportionally lower. Since in our study only one main diagnosis was assigned to each patient, in the presence of a severe psychotic disorder the BPD might be "overshadowed".

Study limitations

This study has several limitations. First, the reliability of BPD diagnosis using an unstructured interview has been found to be poor [29] and is probably even lower in the case of the cross-cultural diagnosis of personality disorder [30]. Psychiatric diagnosis was based only on the information available at the emergency room as a complete structured interview is not usually feasible in this setting. Although this is a major limitation of the study, prior studies appear to indicate that diagnoses made by PES clinicians are highly reliable [31]. Second, as the study is based only on individuals who were visited at a PES it is very likely that the sample is not representative of the total immigrant population. Third, cross-cultural biases may play a role in the differences observed; however, we consider that the availability of interpreters at our centre helped to minimise this. Fourth, comorbid diagnoses were not analysed because each admission in the psychiatric emergency service only received one main diagnosis. Some patients with diagnoses of affective, anxiety or drug abuse disorders possibly also had BPD diagnoses. And finally, as our study reflects patterns from a single urban emergency unit in Spain, its generalisation to other countries is likely limited.

Conclusions

Although migration is often considered a risk factor for mental health disorders such as schizophrenia, our current findings do not support the concept of migration as a risk factor for BPD. Our results indicate that the emergency psychiatric clinician diagnosed BPD in immigrant patients less frequently than in natives and that the subgroups of patients from Asia and sub-Saharan Africa presented lower rates of BPD diagnosis than the other subgroups. Further studies designed to analyse environmental risk factors such as immigrant status may contribute further to our understanding of this highly prevalent disorder.

Acknowledgements

We thank the psychiatrists at the emergency service at Hospital del Mar for their participation in the study. This study was supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (Ministry of Health, Spain) and from the Red de Enfermedades Mentales (REM-TAP Network).

Declaration of interest: None.

Corresponding author:

Dr. J.C. Pascual
Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Avenida Sant Antoni M^o Claret, 167. 08025 Barcelona. Spain
Tel.: 34.93.2919186
Fax: 34.93.2919399;
E-mail: jpascual@hsp.santpau.es

REFERENCES

- 1.- Ajuntament de Barcelona. La població estrangera a Barcelona. Informes Estadístics, 2006.
- 2.- Ödegaard Ö. Emigration and insanity. A study of mental disease among Norwegian-born population in Minnesota. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1932; 4: 1-206.
- 3.- Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 12-24.
- 4.- Mulder CL, Koopmans GT, Selten JP. Emergency psychiatry, compulsory admissions and clinical presentation among immigrants to the Netherlands. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 386-91.
- 5.- Burnam MA, Hough RL, Karno M, et al. Acculturation and lifetime prevalence of psychiatric disorders among Mexican Americans in Los Angeles. *J Health Soc Behav* 1987; 28: 89-102.

RESULTADOS

- 6.- Vega WA, Kolody B, Aguilar-Gaxiola S, et al. Lifetime prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders among urban and rural Mexican-Americans in California. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 771-78.
- 7.- Takeuchi DT, Chung RC, Lin KM, et al. Lifetime and twelve-month prevalence rates of major depressive disorders and dysthymia among Chinese Americans in Los Angeles. *Am J Psychiatry* 1998; 115: 1407-14.
- 8.- Badawi M, Kramer M, Eaton W. Use of mental health services by households in the United States. *Psychiatr Serv* 1996; 47: 376-80.
- 9.- Pérez-Rodríguez MM, Baca-García E, Quintero-Gutierrez J, et al. Demand for psychiatric emergency services and immigration. Findings in a Spanish hospital during the year 2003. *Eur J Public Health* 2006; 16: 383-87.
- 10.- Coid J, Kahtan N, Gault S, Jarman B. Ethnic differences in admissions to secure forensic psychiatry services. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 241-7.
- 11.- Mikton C, Grounds A. Cross-cultural clinical judgment bias in personality disorder diagnosis by forensic psychiatrists in the UK: a case-vignette study. *J Personal Disord*. 2007; 21(4): 400-17.
- 12.- Tyrer P, Merson S, Onyett S, et al. The effects of personality disorder on clinical outcome, social networks and adjustment: a controlled clinical trial of psychiatric emergencies. *Psychol Med* 1994; 24: 731-40.
- 13.- Baleyrier B, Damsa C, Schutzbach C, et al. Comparison between Swiss and foreign patients characteristics at the psychiatric emergencies department and the predictive factors of their management strategies. *Encephale* 2003; 29: 205-12.
- 14.- Paris J. Cultural factors in the emergence of borderline pathology. *Psychiatry*. 1996; 59(2): 185-92.
- 15.- Martin-Santos R, Fonseca F, Domingo-Salvany A, et al. Dual diagnosis in the psychiatric emergency room in Spain. *European Journal of Psychiatry* 2006; 20: 147-56.
- 16.- Pascual JC, Córcoles D, Castaño J, et al. Hospitalization and pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder in a Psychiatric Emergency Service 2007; *Psychiatr Serv* 2007; 58: 1199-204.
- 17.- Lyons J, Stutesman J, Neme J, et al. Predicting psychiatric emergency admissions and hospital outcome. *Med Care* 1997; 35: 792-800.
- 18.- Bulbena A, Pompei S, Ollé L, et al. Medida de la gravedad de la enfermedad psiquiátrica. *Archivos de Neurobiología* 1997; 7: 69-79.
- 19.- Morgan C, Mallet R, Hutchinson G, et al. Negative pathways to psychiatric care and ethnicity: the bridge between social science and psychiatry. *Soc Sci Med* 2004; 58: 739-52.
- 20.- Swinnen SG, Selten JP. Mood disorders and migration: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 190:6-10.
- 21.- Shaw CM, Creed F, Tomenson B, et al. Prevalence of anxiety and depressive illness and help seeking behaviour in African Caribbeans and white Europeans: two phase general population survey. *BMJ* 1999; 318: 302-05.
- 22.- Murphy HBM. Comparative psychiatry. Springer, 1982.
- 23.- Linehan MM. Cognitive-Behavioural treatment of borderline personality disorder. New York NY. Guilford Press, 1993.
- 24.- Millon T. Sociocultural conceptions of the borderline personality. *Psychiatric Clinics of North America* 2000; 23: 123-36.
- 25.- Paris J. Social factors in the personality disorders: a biopsychosocial approach to etiology and treatment. Cambridge: Cambridge University Press, 1996b.
- 26.- Van de Vijver F, Leung K. Methods and data analysis for cross-cultural research. Thousand Oaks CA: Sage, 1997.
- 27.- Harkness JA, Van de Vijver FJR, Mohler PP. Cross-cultural survey methods. Hoboken, NJ: Wiley, 2003.
- 28.- Chavira DA, Grilo CM, Shea MT, et al. Ethnicity and four personality disorders. *Compr Psychiatry* 2003; 6: 483-91.
- 29.- Mellsop G, Varghese F, Joshua S, et al. The reliability of Axis II of DSM-III. *Am J Psychiatry*, 1982; 139: 1360-61.
- 30.- Alarcon RD, Foulks EF, Vakkur M. Personality disorders and culture: clinical and conceptual interactions. New York: Wiley, 1998.
- 31.- Warner MD, Peabody CE. Reliability of diagnoses made by psychiatric residents in a general emergency department. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 1284-86.

Table 1: Comparisons of demographic and clinical characteristics and SPI scores in immigrants and natives

Variable	Immigrants (N=1345)	Natives (N=9983)	p
Age, mean (SD) [§]	33.13 (11.1)	41.38 (15.6)	<.001
Gender (% Male) ^c	53.6%	46.5%	<.001
High language problem (%) ^c	11%	0.2%	<.001
Severe social problems	43%	25.8%	<.001
Previous psychiatric history (%) ^c	61.8%	81.5%	<.001
Previous Psychiatric Service contact (%) ^c	49.9%	75.4%	<.001
Drug use (%) ^c	30.9%	30%	0.59
Referral source (%) ^c			
Self	49.%	55.9%	<.001
Ambulance	37.4%	34.2%	.021
Police	6%	2.%	<.001
Others	7.7%	7.9%	.844
Reason for referral (%) ^c			
Depression	15.8%	20.1%	<.001
Anxiety	30%	27.1%	.022
Psychosis	11.4%	8.8%	.002
Disruptive Behaviour	17.8%	14.2%	<.001
Drug use	7.3%	8.7%	.080
Others	17.6%	21.1%	.003
Hospitalisation (%)	20.1%	15.8%	.001
SPI (Suicide risk item ≥ 2) n(%) ^c	4.6%	7%	.001
SPI (Danger to others item ≥ 1) n(%) ^c	29.8%	28%	.154
SPI (Severity of symptoms ≥ 2) n(%) ^c	50.1%	56.2%	.001
SPI (Self-care ability item ≥ 1) n(%) ^c	47.8%	57.9%	.001
SPI (Medical problems item ≥ 2) n(%) ^c	9.4%	18.9%	.001
SPI (Drug problems item ≥ 2) n(%) ^c	25.9%	25.7%	.862
SPI (Job problems item ≥ 2) n(%) ^c	37.1%	20.2%	.001
SPI (Family Disruption item ≥ 2) n(%) ^c	47.1%	38.6%	.001
SPI (Home instability item ≥ 2) n(%) ^c	22%	11%	.001
SPI (Treatment compliance ≥ 3) n(%) ^c	4.1%	4.2%	.845
SPI (Family involvement ≥ 2) n(%) ^c	29%	18.4%	.001
SPI (Premorbid dysfunction ≥ 2) n(%) ^c	23.2%	33.4%	.001
SPI Total, mean (SD) [§]	9.68 (5.5)	9.14 (5.1)	.001
BPD Diagnosis n (%) ^c	5.7%	9.5%	<.001

[§] TTest

^c Chi-Square

RESULTADOS

Table 2: Comparisons of demographic and clinical characteristics between subgroups of immigrants and natives

Variable	Natives N= 9.983	North Africa N=395	Sub-Sahara N=51	South America N=475	Asia N= 105	Western N=319
Age, mean (SD) §	41.38 (15.6)	31.33 (10.3)***	29,75 (8)***	35.06 (12.1)***	34.77 (11.2)***	32.45 (10.5)***
Gender (% Male) ^c	46.4	71.6***	68.6**	34.9***	66.7***	52.0*
Previous psychiatry history (%) ^c	81.5	61.7***	52.9***	59.2***	54.3***	69.6***
Previous psychiatry service contact (%) ^c	75.4	53.1***	51.0***	46.1***	41***	54.5***
Drug use (%) ^c	30	43***	30	21.1**	25.3	32.8
Referral source						
Self	55.9	41.6***	31.4***	58.3	41.9**	49.2*
Ambulance	34.2	39.3**	56.9***	32.2	46.7***	36.4
Police	2.0	10.7***	5.9	2.7	1.0	6.6***
Others	7.9	8.4	5.9	6.7	10.5	7.5
Reason for referral (%)						
Depression	20.1	9.9***	5.9**	22.5	10.5*	16.3
Anxiety	27.1	29.1	17.6	32.8**	31.4	28.5
Psychosis	8.8	12.4*	29.4***	8.4	15.2*	10.7
Disruptive Behaviour	14.2	22.8***	21.6	14.9	21.9*	14.1
Drug use	8.7	9.1	9.8	4.2***	4.8	10.0
Others	21.1	16.7*	15.7	17.1	16.2	20.4
Hospitalisation (%) ^c	15.8	21.9***	49.0***	14.5	29.5***	18.2
BPD Diagnosis n (%) ^c	948 (9.5%)	25 (6.3%)*	1 (2%)***	27 (5.7)**	3 (2.9)***	20 (6.3%)*

§ *T-Test*
^c *Chi-Square*
 * *p<0.05*
 ** *p<0.01*
 *** *p<0.001*

Table 3: Comparisons of SPI Scale between subgroups of immigrants and natives

Variable	Natives N= 9.983	North Africa N=395	Sub-Sahara N=51	South America N=475	Asia N= 105	Western N=319
SPI (Suicide risk item ≥ 2) n(%) ^c	7.0	4.8	0*	3.8**	8.6	5.0
SPI (Danger to others item ≥ 1) n(%) ^c	28.0	38.0***	52.0***	23.3*	34.3	24.5
SPI (Severity of symptoms ≥ 2) n(%) ^c	56.2	48.0**	62.0	50.5*	53.3	49.2*
SPI (Self-care ability item ≥ 1) n(%) ^c	57.9	51.3**	68.0	41.3***	50.5	49.1**
SPI (Medical problems item ≥ 2) n(%) ^c	18.9	8.7***	14.0	8.1***	12.4	10.4***
SPI (Drug problems item ≥ 2) n(%) ^c	25.7	36.0***	36.0	16.7***	21.9	26.7
SPI (Job problems item ≥ 2) n(%) ^c	20.2	45.1***	48.0***	31.6***	26.7	37.1***
SPI (Family Disruption item ≥ 2) n(%) ^c	38.6	53.8***	50.0	47.9***	32.4	42.0
SPI (Home instability item ≥ 2) n(%) ^c	11.0	29.1***	38.0***	11.7	16.2	28.0***
SPI (Treatment compliance ≥ 3) n(%) ^c	4.2	4.6	2.0	2.5	5.7	5.7
SPI (Family involvement ≥ 2) n(%) ^c	18.4	35.5***	44.0***	22.5*	21.9	30.8***
SPI (Premorbid dysfunction ≥ 2) n(%) ^c	33.4	29.8	24.0	18.5***	25.7	21.1***
SPI Total, mean (SD) ^c	9.14 (5.1)	10.88 (6)***	11.82 (4.9)***	8.4 (4.7)**	9.15 (6)	9.92 (5.5)**

§ *T-Test*
^c *Chi-Square*
 * *p<0.05*
 ** *p<0.01*
 *** *p<0.001*

Table 4: Logistic regression analysis to examine the association between immigrant status and Borderline Personality Disorder diagnosis in Psychiatric Emergency Services.

Variable	Odds Ratio	95%CI	p
Age	0.941	0.939-0.950	0.000
Gender (Male)	0.567	0.495-0.650	0.000
Immigrant status			
North Africa	0.462	0.304 -0.702	0.000
Sub-Saharan Africa	0.130	0.018-0.944	0.044
South America	0.401	0.269-0.599	0.000
Asia	0.238	0.075-0.738	0.015
Western countries	0.427	0.268-0.679	0.000



RESULTADOS

Estudio 3. Pascual J.C, Madre M, Puigdemont D, Oller S, Corripio I, Díaz A, Faus G, Pérez V, Alvarez E. Estudio naturalístico: 100 episodios consecutivos de agitación psicomotriz en urgencias psiquiátricas. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2006; 34(4): 239-244.

RESULTADOS

Originales

J. C. Pascual
M. Madre
D. Puigdemont
S. Oller
I. Carrillo
A. Díaz
G. Faus
V. Pérez
E. Álvarez

Estudio naturalístico: 100 episodios de agitación psicomotriz consecutivos en urgencias psiquiátricas

Servicio de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Introducción. La agitación psicomotriz es una situación frecuente en urgencias de psiquiatría con una prevalencia aproximada del 10%. No hay un consenso total respecto a su manejo; benzodiazepinas, antipsicóticos típicos y, más recientemente, los atípicos han demostrado una eficacia similar. El objetivo del presente estudio es describir las características epidemiológicas y el manejo clínico de los pacientes agitados en la práctica clínica en un servicio de urgencias psiquiátricas.

Métodos. Estudio naturalístico de los episodios de agitación psicomotriz recogidos consecutivamente en un servicio de urgencias psiquiátricas. Se recogieron variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Las variables de eficacia fueron determinadas mediante la escala *Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC)* y la *Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES)*. Se analizaron variables pragmáticas como la necesidad de sucesivas intervenciones farmacológicas o la necesidad de contención física.

Resultados. Fueron incluidos 100 episodios de agitación psicomotriz. La edad media fue de 36,2 años y el 54% eran mujeres. Los diagnósticos más frecuentes fueron de trastorno psicótico (48%) y de trastorno de la personalidad (24%). El 39% requirió contención física y el 52% aceptó el tratamiento por vía oral. El haloperidol fue el fármaco más utilizado por vía oral y la olanzapina por vía intramuscular.

Conclusiones. Una aproximación naturalística permite obtener datos de la práctica real en los servicios de urgencias psiquiátricas. Los estrictos diseños de investigación de los ensayos clínicos de eficacia implican sesgos de selección de la muestra y se suelen alejar de la realidad clínica. Los antipsicóticos atípicos se están convirtiendo en fármacos de primera línea en el tratamiento de la agitación.

Palabras clave:
Agitación psicomotriz. Tratamiento farmacológico. Estudio naturalístico.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(4):239-244

Correspondencia:
Victor Pérez
Servicio de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
S.L. Antoni M. Claret, 167
08025 Barcelona
Correo electrónico: vperoz@hsp.santpau.cat

A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in a psychiatric emergency department

Introduction. Psychomotor agitation is a common event in psychiatric emergency services (PES) with a prevalence of approximately 10%. There is no general consensus on to how to manage psychomotor agitation; benzodiazepines, typical antipsychotics and now atypical antipsychotics have demonstrated similar efficacy. The aim of our study was to describe the epidemiology and clinical management of agitation in «real-life» in a psychiatric emergency service.

Methods. A naturalistic study was performed in acutely agitated patients recruited consecutively in a psychiatric emergency service. Demographics, clinical and therapeutic characteristics were analyzed. Efficacy was assessed by the Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) and the Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES). Pragmatic variables such as the need for second pharmacological intervention and the need for physical restraints were assessed.

Results. The study included 100 patients with psychomotor agitation. Mean age was 36.2% and 54% were women. The most prevalent diagnoses were psychotic disorder (48%) and personality disorder (24%). Physical restraint was required in 39% of patients and 52% accepted oral treatment. Haloperidol was the most frequent oral treatment and olanzapine was the most frequent intramuscular treatment.

Conclusions. A naturalistic approach provides data based on clinical reality in psychiatric emergency services. Strict research designs of clinical trials of efficacy imply sample selection biases and are generally distanced from the clinical reality. Atypical antipsychotics have become the first-line treatment in acute agitation.

Key words:
Acute agitation. Pharmacological treatment. Naturalistic study.

J. C. Pascual, et al.

Estudio naturalístico: 100 episodios de agitación psicomotriz consecutivos en urgencias psiquiátricas

INTRODUCCIÓN

La agitación psicomotriz es una situación frecuente en los servicios de urgencias psiquiátricas con una prevalencia aproximada del 10%.¹ Causa un marcado malestar al paciente y generalmente va acompañada de hostilidad y de conductas destructivas y/o agresivas, por lo que a menudo requiere medidas de contención física que pueden provocar experiencias traumáticas al paciente y afectar a la futura alianza terapéutica con los profesionales^{2,3}. Por tanto, ante un paciente agitado es esencial una intervención inmediata, efectiva y que permita un rápido control de los síntomas.

Históricamente la agitación se controlaba básicamente con contención física; con la aparición de la farmacoterapia mejoró considerablemente el tratamiento, disminuyendo así la necesidad de medidas físicas. Se han utilizado distintos fármacos; sin embargo, en la actualidad sigue sin haber un protocolo consensuado respecto al tratamiento farmacológico de la agitación psicomotriz^{3,4}. Las benzodiazepinas han demostrado su eficacia en el tratamiento de la agitación^{5,6}, aunque pueden causar una sedación excesiva y provocar depresión respiratoria, ataxia, desinhibición y confusión^{5,7}. Estos efectos adversos presentan un mayor riesgo de aparición cuando el paciente ha consumido alcohol o tóxicos o cuando se administran combinadas con antipsicóticos típicos y/o por vía intravenosa^{8,9}. Los antipsicóticos convencionales administrados por vía oral o parenteral han sido la estrategia terapéutica empleada habitualmente para controlar a pacientes psicóticos agitados^{2,4}. Sin embargo, pueden provocar disforia, síntomas extrapiramidales graves como distonía aguda en un 25% de los pacientes¹⁰ y acatisia¹⁰. Los antipsicóticos atípicos se han convertido actualmente en fármacos de elección para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía aguda por su mejor tolerancia y menor riesgo de efectos secundarios¹¹. Los estudios publicados señalan que también son fármacos eficaces en el tratamiento de la agitación psicomotriz tanto por vía oral como intramuscular^{12,13}.

Basándose en una encuesta realizada a coordinadores de servicios de urgencias psiquiátricas en Estados Unidos, Currier et al.¹⁴ reflejaron que el 8,5% de los pacientes que llegaban a urgencias requerían contención física con una duración media de 6,1 h. En el 70,3% de los casos de agitación se optaba por un «cóctel» de haloperidol, una benzodiazepina y un anticolinérgico. La fórmula intramuscular era preferida por el 64% de los coordinadores, aunque únicamente un 10% de los pacientes requerían tratamiento intramuscular involuntario. Por otra parte, en una encuesta sobre las preferencias de los pacientes que acuden a urgencias de psiquiatría¹⁵, éstos preferían el tratamiento farmacológico a la contención física, el tratamiento oral al intramuscular y el fármaco preferido por los pacientes eran las benzodiazepinas, siendo los neurolepticos típicos la última opción.

En nuestro medio en los últimos 2 años con la aparición de nuevas formulaciones de antipsicóticos atípicos como la olanzapina bucodispersable o intramuscular, la risperidona

en solución y la ziprasidona intramuscular han aumentado las opciones terapéuticas en estas situaciones. En España no existe ningún estudio epidemiológico sobre el manejo y el tratamiento farmacológico que habitualmente se emplea en los servicios de urgencias psiquiátricas.

Una aproximación naturalística nos permite obtener datos de la práctica real, ya que los estrictos diseños de investigación se suelen alejar de la realidad clínica diaria. El objetivo del presente estudio es describir las características epidemiológicas y el manejo clínico de los pacientes agitados en la práctica clínica habitual en un servicio de urgencias psiquiátricas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio naturalístico de los episodios de agitación psicomotriz visitados consecutivamente desde junio hasta octubre de 2004 en el Servicio de Urgencias Psiquiátricas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Este servicio de urgencias es un dispositivo ubicado independientemente del resto de las urgencias hospitalarias, consta de dos habitaciones de observación/contención, un control de enfermería, un despacho médico y una sala de espera. El personal de este dispositivo está compuesto por un adjunto de psiquiatría, un residente de psiquiatría a tiempo parcial, una enfermera psiquiátrica y un auxiliar.

El único criterio de inclusión fue la consideración por parte del personal del servicio de que el paciente se encontraba en estado de agitación según la siguiente definición: estado de exaltación motora (inquietud, gesticulación, deambulación, etc.) compuesto de movimientos automáticos o intencionales, pero que en general carecen de objetivo¹⁶.

Se recogen variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Las variables de eficacia fueron la escala *Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC)*¹⁷ cuyos ítems son: excitación, hostilidad, tensión motora, falta de cooperación y deficiente control de impulsos con una puntuación total que oscila entre 5 (ausencia de agitación) y 35 (severidad máxima), y la *Agitation Calmness Evaluation Scale (ACES)* (derechos de Eli Lilly and Company, 1998). Se trata de una escala de 9 puntos desarrollada por Eli Lilly and Company donde 1 indica agitación severa; 2, agitación moderada; 3, agitación media; 4, conducta normal; 5, sedación media; 6, sedación moderada; 7, sedación severa; 8, sueño profundo, y 9, no valorable. El estado psicopatológico general del paciente se evaluó mediante la escala *Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)*¹⁸. Además se recogieron las siguientes variables pragmáticas: necesidad de intervenciones farmacológicas sucesivas y necesidad de contención mecánica.

Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.0. Para las variables categóricas se utilizó la χ^2 cuadrado y la *t* de Student para las variables

RESULTADOS

J. C. Pascual, et al. Estudio naturalístico: 100 episodios de agitación psicomotriz consecutivos en urgencias psiquiátricas

cuantitativas. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar usando el método Last Observation Carried Forward (LOCF). Para evaluar la eficacia se utilizó el análisis de la varianza para medidas repetidas (ANOVA).

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas

Durante los 5 meses de duración del estudio se visitaron 2.324 pacientes en el Servicio de Urgencias Psiquiátricas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de los que 100 (4,3%) presentaron un episodio de agitación. Estos 100 episodios fueron incluidos de forma consecutiva en el estudio. En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes. La muestra estaba constituida por 46 hombres y 54 mujeres con una edad media de 36,2 años (DE: 13,4; rango: 15-75). Los diagnósticos más frecuentes fueron trastornos psicóticos (48 %) y trastornos de la personalidad (24 %). En cuanto a la gravedad de la clínica, se observa una puntuación media en la PANSS-EC de 24,3 (DE: 5,3) y en la ACES de 2,2 (DE: 0,7), que corresponde a una severidad moderada. La puntuación media en la CGI-S fue de 5,5 (DE: 1).

En el 39 % de los pacientes fue necesaria la contención física desde el inicio debido al riesgo de conductas hetero o autoagresivas. En todos los casos fue necesario un tratamiento farmacológico, el 52 % de los pacientes aceptaron tratamiento oral, mientras que en el 48 % de los pacientes se optó por un tratamiento intramuscular.

En 21 casos se realizaron determinaciones de tóxicos en orina y se observaron 5 casos positivos para alcohol, 7 para cannabis, 4 para cocaína y 1 sujeto positivo para opiáceos.

Tabla 1	Características demográficas y clínicas de la muestra
Muestra (n = 100)	
Edad, años (DE/rango)	36,2 (13,4/15-75)
Sexo (% mujeres)	54%
Orientación diagnóstica	
Trastorno psicótico	48%
Trastorno bipolar. Episodio maníaco	9%
Trastorno ansioso-depresivo	7%
Trastorno personalidad	24%
Trastorno por consumo de tóxicos	4%
Otros	8%
Necesidad de contención física	39%
Tratamiento vía oral	52%
PANSS-EC (DE/rango)	24,3 (5,3/18-35)
ACES (DE/rango)	2,2 (0,7/1-3)
CGI-S (DE/rango)	5,5 (1,0/4,7)

Tabla 2	Intervención farmacológica oral (n = 52)				
Fármaco	N	Necesidad de contención	PANSS-EC (rango)	Dosis media mg (rango)	Necesidad de segunda intervención
Haloperidol	20	11/20	25,8 (18-33)	11,5 (5-20)	10/20
Olanzapina	17	6/17	23,7 (18-31)	15,6 (5-20)	6/17
Risperidona	4	0/4	21,0 (18-28)	4 (1-5)	2/4
Benzodiazepinas	8	0/8	21,0 (15-28)		5/8
Clozetil	3	0/3	16,7 (16-22)		0/3

PANSS-EC media: 23,3; Necesidad de contención física: 17 pacientes (32,7%).

Intervención farmacológica

En la tabla 2 se muestran los fármacos que se utilizaron en los 52 pacientes que aceptaron tratamiento por vía oral. La PANSS-EC media de los pacientes tratados oralmente fue de 23,3, requirieron contención física 17 pacientes (32,7%) y en el 56% de los casos fue suficiente una única intervención farmacológica. A 20 pacientes se les administró haloperidol con una dosis media de 11,5 mg y un rango entre 5-20 mg. En 17 sujetos se optó por la olanzapina en formulación bucodispersable con una dosis media de 15,6 mg y rango entre 5-20 mg. En 8 pacientes se optó por un tratamiento con benzodiazepinas (principalmente clonazepam y clorazepato dipotásico), en 4 casos risperidona y en 3 pacientes se utilizó la combinación de antipsicóticos convencionales más benzodiazepinas.

En la tabla 3 se describen los tratamientos prescritos cuando se consideró necesaria la administración intramuscular del fármaco (n = 48). La PANSS-EC media de gravedad clínica fue de 25,4, el 45,8 % requirieron inicialmente contención física y la eficacia de la primera intervención fue del 83 %. El fármaco intramuscular más utilizado fue la olanzapina en un 45,8 % de los casos y en segundo lugar el halo-

Tabla 3	Intervención farmacológica intramuscular (n = 48)				
Fármaco	N	Necesidad de contención	PANSS-EC (rango)	Dosis media mg (rango)	Necesidad de segunda intervención
Olanzapina	22	7/22	25,8 (18-33)	10,5 (10-20)	5/22
Haloperidol	12	10/12	26,1 (25-35)	9,1 (5-15)	2/12
Ziprasidona	7	0/7	19,8 (18-25)	20	0/7
Benzodiazepinas	1	0/1	17		0/1
Clozetil	6	4/6	28 (21-35)		2/6

PANSS-EC media: 25,4; Necesidad de contención física: 22 pacientes (45,8%).

J. C. Pascual, et al. Estudio naturalístico: 100 episodios de agitación psicomotriz consecutivos en urgencias psiquiátricas

peridol en el 25 % de los sujetos. La ziprasidona intramuscular se utilizó en 7 pacientes, en 1 caso benzodiazepinas (clorazepato dipotásico, 50 mg) y en 6 pacientes la combinación de antipsicóticos convencionales con benzodiazepinas o con antipsicóticos de perfil sedativo.

La tabla 4 muestra las diferencias entre los perfiles de los pacientes que recibieron el tratamiento por vía oral frente a la vía intramuscular. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, orientación diagnóstica o necesidad de contención física. Los pacientes que recibieron tratamiento intramuscular sí presentaron mayor gravedad clínica, con diferencias estadísticamente significativas en las escalas PANSS-EC total y ACES.

Se observó mediante el análisis ANOVA con método LOCF una reducción significativa en la puntuación media de la PANSS-EC (puntuación basal, 24,32; a la hora, 14,22; a las 2 h, 10,61, y a las 4 h, 9,85) (F: 166,95; gl: 2,72; p = 0,000). No se realizó el análisis comparativo entre los pacientes tratados por vía oral e intramuscular ya que eran muestras con sesgos de selección y no comparables. En los pacientes tratados por vía intramuscular se observó una tendencia a mejorar más rápidamente que los tratados por vía oral (fig. 1).

También se analizaron las posibles diferencias en los perfiles de los pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos convencionales o en los que se optó por tratamiento con atípicos (tabla 5). Los pacientes que recibieron tratamiento con antipsicóticos típicos presentaban mayor gravedad clínica en las escalas PANSS y ACES, mayor frecuencia de diagnóstico de psicosis y mayor necesidad de contención física.

Seguridad

No se presentó ningún acontecimiento adverso grave. Con haloperidol oral se observaron 2 casos de excesiva se-

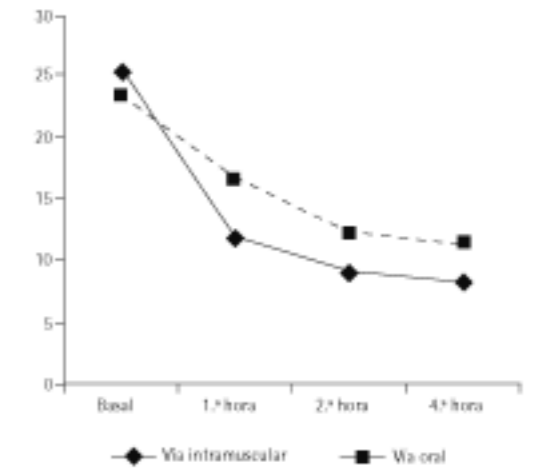


Figura 1 Cambios en la puntuación media de la PANSS-EC según la vía de administración. Análisis ANOVA pre y posttratamiento con Last Observation Carried Forward (LOCF). Vía intramuscular: F: 154,23; gl: 2,72; p = 0,000. Vía oral: F: 54,85; gl: 2,33; p = 0,000.

dación y por vía intramuscular se presentó 1 caso de distonía, 2 de excesiva sedación y 1 paciente se quejó de mareos. En 2 sujetos se administraron anticolinérgicos para prevenir efectos extrapiramidales. Con olanzapina intramuscular se registraron 2 casos de excesiva sedación y con ziprasidona intramuscular 1 caso presentó hipotensión, aunque fue bien tolerada (tensión diastólica de 40). Con la combinación de haloperidol y levomepromazina intramuscular en 2 casos se observó excesiva sedación e hipotensión (tensión diastólica de 30).

Tabla 4	Diferencias entre los perfiles de los pacientes que recibieron el tratamiento por vía oral y los que se administró por vía intramuscular			
	Vía oral (n = 52)	Vía intramuscular (n = 48)	p	
Edad*	36,9	35,5	ns	
Diagnóstico de psicosis**	26	22	ns	
Necesidad de contención**	17	22	ns	
PANSS-EC total*	23,3	25,4	0,05	
ACES*	2,4	2	0,05	

*T-test, **Chi cuadrado.

Tabla 5	Diferencias entre los perfiles de los pacientes que recibieron el tratamiento con antipsicóticos típicos (en monoterapia o combinación) frente a con antipsicóticos atípicos		
	AP típicos (n = 39)	AP atípicos (n = 52)	p
Edad*	36,1	35,3	ns
Diagnóstico de psicosis**	25	21	0,03
Necesidad de contención**	24	14	0,01
PANSS-EC total*	26,8	23,1	0,00
ACES*	2	2,4	0,01

*T-test, **Chi cuadrado.

RESULTADOS

J. C. Pascual, et al.

Estudio naturalístico: 100 episodios de agitación psicomotriz consecutivos en urgencias psiquiátricas

CONCLUSIONES

Una aproximación naturalística permite obtener datos centrados en la práctica clínica. Los ensayos clínicos, habitualmente financiados por la industria farmacéutica, son fundamentales para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco. Sin embargo, los estrictos diseños de investigación hacen que en muchas ocasiones los pacientes no sean representativos de la población real que se atiende en los servicios de urgencias². Los ensayos clínicos generalmente excluyen pacientes severamente agitados, ancianos, con comorbilidad médica o pacientes que no firman el consentimiento informado. Estos fármacos de «eficacia probada» no lo son tanto en la práctica clínica con «pacientes reales», por tanto son necesarios estudios pragmáticos posteriores que describan su efectividad¹⁹. El objetivo del estudio es describir de forma pragmática el manejo de la agitación en las urgencias psiquiátricas en nuestro medio.

Los ensayos clínicos en agitación suelen incluir únicamente pacientes psicóticos o maníacos y se suelen excluir agitaciones severas u otros diagnósticos, especialmente los trastornos de la personalidad, que suponen hasta el 40% de los casos¹⁷. En nuestro estudio al no haber limitaciones en la severidad, en la edad, ni el diagnóstico, obtuvimos una muestra con unas características más propias de los «pacientes reales» que habitualmente son atendidos en urgencias. Eran pacientes agitados con una gravedad clínica moderada-severa (PANSS-EC = 24,3), con un rango de edad muy amplio, oscilando entre los 15 y los 75 años, y aunque la mayoría eran pacientes con trastornos psicóticos (48%), había una baja proporción de pacientes maníacos (9%) y una alta proporción de pacientes con trastornos de la personalidad (25%). Un dato a tener en cuenta es la escasa proporción de pacientes intoxicados (8%) que se observa en nuestra muestra; esto es debido a que, según los protocolos de nuestro hospital, los pacientes con sospecha de intoxicación son visitados en urgencias de medicina¹⁶ y no llegan a las de psiquiatría.

En nuestra muestra sólo el 39% de los pacientes agitados requirió contención mecánica y más de la mitad de los casos tomó el tratamiento por vía oral, aunque hay que señalar que tratamiento oral no siempre equivale a tratamiento voluntario. Una posible explicación sería que el Servicio de Urgencias Psiquiátricas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau está ubicado de forma independiente de las urgencias generales, dispone de personal de enfermería especializado en psiquiatría y de medidas de seguridad específicas para prevenir episodios de agresividad.

Cuando se optó por una intervención farmacológica oral, si bien los antipsicóticos típicos como el haloperidol siguen siendo los fármacos más utilizados (38,5%), se apreció un notable uso de antipsicóticos atípicos con nuevas formulaciones como la olanzapina bucodispersable (32,7%) o la risperidona en solución (7,7%). Cabe reseñar que sólo en el 15,4% de los casos se utilizaron las benzodiazepinas orales como primera elección.

En el 48% de los pacientes se optó por un tratamiento intramuscular. El fármaco más utilizado fue la nueva formulación de olanzapina intramuscular (45,8%), que en el 77,3% de los casos fue eficaz con una sola intervención, en segundo lugar fue el haloperidol, seguido de la ziprasidona intramuscular. Las benzodiazepinas por vía intramuscular sólo se utilizaron en un caso y el «cóctel» o la combinación de antipsicóticos típicos más benzodiazepinas o antipsicóticos sedativos se usaron únicamente para los 6 casos más severos.

Los pacientes tratados por vía intramuscular presentaban un perfil de mayor gravedad con mayor puntuación en la escala PANNS-EC y en la ACES. Al analizar la evolución de la clínica según la vía utilizada, los pacientes que requirieron vía intramuscular eran más graves, pero presentaron una mejoría más rápida en la primera hora de tratamiento y sólo el 17% necesitaron una segunda intervención. Los pacientes tratados por vía oral eran menos graves, la mejoría en la primera hora era más lenta y necesitaron una segunda intervención en un 44,2%. Si bien en los protocolos de actuación en pacientes agitados aconsejan el tratamiento oral como primera opción para evitar experiencias traumáticas contra la voluntad del paciente², según nuestros resultados un tratamiento intramuscular sería una intervención más rápida y con menor necesidad de nuevas intervenciones.

Con la aparición de las nuevas formulaciones de antipsicóticos atípicos en más de la mitad de las agitaciones se optó por estos fármacos como primera opción de tratamiento a pesar de no tener la indicación para muchos de los casos, como los pacientes intoxicados o sin diagnóstico de trastorno psicótico o episodio maniaco. Sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de psicosis, con gravedad clínica severa y que requirieron con más frecuencia contención mecánica se continuó prefiriendo el tratamiento con antipsicóticos típicos. También destaca la ausencia de efectos adversos graves y los efectos extrapiramidales fueron muy poco frecuentes (un solo caso de distonía aguda).

Las variables pragmáticas empleadas en este estudio parecen útiles para determinar la efectividad de las intervenciones terapéuticas efectuadas. Para poder discernir la posible superioridad de una de ellas en el tratamiento del episodio de agitación sería necesario estudiar una población mayor, asignando los pacientes ingresados consecutivamente de forma aleatorizada a una de las citadas opciones farmacológicas y valorando su efectividad mediante la necesidad de repetir la intervención terapéutica y el requerimiento de contención mecánica después de la primera dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
2. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Intramuscular antipsychotics: clinical experience review. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl):S3-4.

J. C. Pascual, et al.

Estudio naturalístico: 100 episodios de agitación psicomotriz consecutivos en urgencias psiquiátricas

3. Currier GW, Allen MH, Bunney Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. Expert consensus panel for behavioral emergencies. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med* 2001(Spec No):88-90.
4. Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):11-20.
5. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Standard therapies for acute agitation. *J Emerg Med* 2004; 27(4 Suppl):S9-12.
6. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza B, Leedom L, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.
7. Forster A, Gaudz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53: 404-7.
8. Stimmel GL. Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy* 1996;16:1405-1515.
9. Casey DE. Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl. 3):105-14.
10. Van Patten T, Marder SR. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):13-9.
11. Expert Consensus Guideline Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 11):3-80.
12. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A. Novel therapies for treating acute agitation. *J Emerg Med* 2004; 27(4 Suppl):S13-8.
13. Currier GW. Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):21-6.
14. Currier GW, Allen MH. American Association for Emergency Psychiatry survey. Presented at the American Psychiatric Association 51st Institute on Psychiatry Services; Oct 29-Nov 2, 1999; New Orleans, La.
15. Shelton Y, Nelson T. Patient choice: deciding between psychotropic medication and physical restraints in an emergency. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1993;21:321-9.
16. Pérez V, Ferrer M, Masoliver E. Agitación psicomotora. Ansiedad. Crisis de angustia. Protocolos Terapéuticos de urgencias. Barcelona: Masson, 2004; p. 657-63.
17. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13: 263-76.
18. Guy (ed). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. Washington: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976; p. 534-7.
19. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Future directions in research. *J Emerg Med* 2004;27(4 Suppl): S27-9.



RESULTADOS

Estudio 4. Pascual JC, Madre M, Soler J, Borrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Pérez V. Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39: 117-118.

RESULTADOS

Injectable Atypical Antipsychotics for Agitation in Borderline Personality Disorder**A Case Report**

J. C. Pascual, M. Madre, J. Soler, J. Barrachina, M. J. Campins, E. Alvarez, V. Pérez

Agitation is relatively common among Borderline Personality Disorder (BPD) patients in Psychiatric Emergency Services (PES). New injectable atypical antipsychotics are indicated for treatment in agitated psychotic or manic patients but not for agitated BPD patients. Twenty agitated BPD patients were treated with intramuscular atypical antipsychotics (olanzapine or ziprasidone).

Results suggest intramuscular atypical antipsychotics may be effective, fast and safe for treating acute BPD patients.

Introduction

In our previous naturalistic study we found 24% of agitated patients who arrived at the Psychiatric Emergency Services (PES) presented Borderline Personality Disorder (BPD) [7]. BPD patients are frequent users of emergency rooms for symptoms such as severe behavioral dyscontrol, impulsive aggression and intense anger.

Acute agitation in BPD is a therapeutic dilemma. Benzodiazepines have demonstrated their efficacy [4], although they are also known to produce marked sedation and cause respiratory depression, disinhibition and confusion [5]. Conventional antipsychotics administered orally or parenterally have been the usual treatment for controlling agitated psychotic patients [1]. However, these agents are associated with dysphoria and severe extrapyramidal symptoms such as acute dystonia and akathisia [1, 4]. Currently available data indicate that atypical antipsychotics may also be efficacious for controlling psychomotor agitation and are recommended for ongoing therapy because they are better tolerated and have a favorable side-effect profile [3].

Studies performed in BPD patients with typical antipsychotics revealed significant improvements in symptoms such as hostility, impulsiveness, mood and suspiciousness [2]. However, the use of these drugs is limited due to poor tolerability. Atypical antipsychotics, with a more favorable tolerance profile, foster greater long-term treatment compliance. Some double-blind placebo-controlled clinical trials performed in BPD-patients

with olanzapine also appear to confirm its efficacy and safety [2, 6]. Olanzapine was significantly superior to placebo in improving mood and anxiety symptoms and in reducing impulsivity and aggressive behaviors [9]. One open-label uncontrolled study performed with ziprasidone suggests that it may be effective and safe for treating acute BPD patients in crisis [8].

New injectable atypical antipsychotics such as olanzapine or ziprasidone are effective in the treatment of agitated patients and they have a favorable tolerance profile [3]. These new preparations are indicated for treatment in agitated psychotic or manic patients but not for agitated BPD patients, and there are no previous reports of the use of these new drugs in the literature. The aim of this study was to evaluate the potential value and safety of new intramuscular atypical antipsychotics in the acute treatment of BPD-patients with agitation.

Methods

Twenty-BPD patients attended at the PES were included in a 6-hour naturalistic, open-label study. Inclusion criteria were: patients of both sexes aged 18–65 years; DSM-IV diagnosis of BPD; PANSS excitement component score ≥ 18 ; and agitation not due to intoxication of substances or medical illness.

Efficacy was assessed by the Excitement Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) and the Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES) (copyright Eli Lilly and Company, 1998). Pragmatic variables (the need for physical restraints or second pharmacological intervention) were also used to evaluate effectiveness. Safety was assessed by means of vital signs and by recording spontaneously reported adverse effects.

This was a non-randomized trial in which patients received either 10 mg olanzapine or 20 mg ziprasidone depending on the attending psychiatrist's preference. Scores recorded at pre-treatment were considered baseline values; assessments were made at 1, 2, 4, and 6 hours. In light of the characteristics of the agitated patient on arrival at PES, informed consent for data utilization was allowed to be obtained after the acute treatment phase. Patients were diagnosed by SCID-II and DIB-R semi-structured interviews few days after the acute episode. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital de Sant Pau.

Although this study is a case series and not a clinical trial, we also "compared" this sample with 20 psychotic/manic patients treated in PES with intramuscular atypical antipsychotics. Their DSM-IV diagnoses were schizophrenic disorder ($n = 9$), schizoaffective disorder ($n = 5$), acute bipolar mania ($n = 3$) and non-specified psychotic disorder ($n = 3$).

All analyses were conducted using intent-to-treat methodology. The chi-square test, Student's *t* and Analysis of Variance (ANOVA) of repeated measurements were used to evaluate efficacy and safety.

Results

The BPD group was younger (30.6, SD = 8.8 versus 40.5, SD = 16.6) ($p = 0.002$) and the majority were females (90% BPD-group versus 60% psychosis group) ($p = 0.03$). There were no differences in mean baseline scores between the two groups with the exception of the PANSS-EC excitement item ($p = 0.03$).

In the BPD group, 13 patients received 10 mg of olanzapine and 7 patients ziprasidone 20 mg. In the psychosis group 18 patients received 10 mg olanzapine and two ziprasidone 20 mg. At the end of the study, the mean change in PANSS-EC scores in the BPD patients decreased to -14.1. In the ANOVA analysis, BPD patients showed statistically significant improvements in the PANSS-EC ($F = 33.9$, $df = 2,4$, $p = 0.001$) and on the ACES ($F = 29.4$, $df = 1,9$, $p = 0.001$). In the Student's *t* test, BPD patients improved faster than the psychotic group and significant differences between groups were observed at 1 hour ($t = 2.6$, $df = 38$, $p = 0.012$).

In pragmatic variables, there were no significant differences between groups in the need for a second intervention pre-treatment. There were significant pre-treatment differences between groups in the need for physical restraints; at baseline, 50% patients with psychosis required physical restraints and only 10% from the BPD group needed seclusion ($p = 0.007$). This situation improved throughout the study period without between-group differences.

The treatment was shown to be safe and no serious adverse effects were observed. No differences were detected between groups, 2 psychotic patients treated with olanzapine reported excessive sedation. One BPD-patient treated with olanzapine presented sedation and another on ziprasidone showed well-tolerated hypotension.

Discussion

Rapid effective treatment for acute agitation in BPD patients is essential to control the situation and decrease violent behavior. As orally administered treatment is often impractical, conventional intramuscular antipsychotics or benzodiazepines have traditionally been used for management in these patients. Atypical antipsychotics have gained acceptance as first-line treatment in psychotic and manic patients because of their favorable tolerance. However, these agents have not been indicated for treating BPD patients. Results from this naturalistic study suggest intramuscular atypical antipsychotics may be effective, fast and safe for treating acute BPD patients. The results of this study appear to be in line with those from a previous clinical trial with ziprasidone in BPD patients in crisis [8].

The limitations of this study should be considered. First, the study is a case series and not a clinical trial with a true control group. As the new atypical antipsychotics have demonstrated their efficacy in psychotics and manic patients, these patients were used as a "comparison group". However, the two groups did not have the same disorders and the "control group" was diverse. Second, it is a non-randomized trial in which patients re-

ceived either olanzapine or ziprasidone depending on the attending psychiatrist's preference. It is therefore difficult to draw any conclusions about comparative efficacy. Finally, because patients were severely agitated with intense behavioral dyscontrol and anger we were unable to establish an untreated BPD group. Furthermore, although nonpharmacological management can be used in agitated BPD patients, those included in the present study were all severely agitated and pharmacological intervention was required.

In conclusion, as 24% of agitated patients visited at the emergency services are BPD [7], their inclusion should be considered in future clinical trials concerning efficacy of atypical antipsychotic drugs. Randomized, double-blind, placebo-controlled trials should be conducted based on these data to obtain a higher level of evidence.

References

- Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 14): 11–20
- American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (Suppl 10): 1–52
- Carrier GW. Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 14): 21–26
- Carrier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, Zimbardo D. Standard therapies for acute agitation. *J Emerg Med* 2004; 27 (Suppl 4): 59–12
- Foester A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 494–497
- Grootens KP, Verkes RJ. Emerging evidence for the use of atypical antipsychotics in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 20–23
- Pascual JC, Madre M, Puigdemont D et al. A naturalistic study: 100 consecutive episodes of acute agitation in a psychiatric emergency department. *Act Esp Psiquiatr*, 2005: in press
- Pascual JC, Oller S, Soler J et al. Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1281–1282
- Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, Pérez V. Double-blind, placebo-controlled study of borderline personality disorder: Olanzapine plus dialectical behavior therapy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1221–1224

Affiliation: Department of Psychiatry, Sta. Creu and St. Pau Hospital, Barcelona, Spain, Universitat Autònoma de Barcelona

Correspondence: Victor Pérez · Department of Psychiatry · Sta. Creu and St. Pau Hospital · St Antoni M^a Claret 167 · 08025 Barcelona · Spain · Phone: +34 93 291 9186 · Fax: +34 93 291 9399 · E-mail: vperez@hspasantspau.es

Received 19.9.2005 · **Revised** 18.1.2006 · **Accepted** 13.2.2006

Bibliography: *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 117–118 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2006-941489 · ISSN 0176-1679



RESULTADOS

Estudio 5. Pascual J.C, Oller S, Soler J, Barrachina J, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in Acute Treatment of Borderline Personality Disorder in Psychiatric Emergencies Services. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004; 65:9, 1281-83.



RESULTADOS

Letters to the Editor

Two-Year Follow-Up of a Patient With Successful Continuation of Clozapine Treatment Despite Morning Pseudoneutropenia

Sir: Agranulocytosis occurs in 1% to 2% of patients treated with clozapine. Thus, if neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] of < 1500/μL) occurs during clozapine treatment, physicians generally interrupt the drug treatment and do not re-introduce it. Lithium and granulocyte colony-stimulating factor may be used to reverse clozapine-induced granulocytopenia.¹ We have previously reported the case of a patient who was able to continue clozapine treatment despite developing "morning pseudoneutropenia" (MPN).² In this report, we describe the course of the clozapine treatment over the following 24 months.

Case report. In January 2002, clozapine treatment was administered to Mr. A, a 44-year-old white man with DSM-IV paranoid schizophrenia who had previously shown resistance to various other antipsychotics. Prior to treatment, the patient's total white blood cell count (WBC) and ANC were 7100/μL (normal range, 4500–11,000/μL) and 5300/μL, respectively. His clozapine dose was gradually increased to 200 mg/day, leading to a satisfactory improvement in symptoms. Concomitant medication consisted of valproic acid (2000 mg/day).

After 27 weeks of clozapine treatment, the patient's WBC and ANC had declined to 4100/μL and 1300/μL, respectively. However, a subsequent physical examination, Mr. A's medical history, and baseline laboratory investigation did not indicate that chronic or acute inflammation or infection, or auto-immunologic or hematologic disease, had developed. After the first blood sample was taken at 8 a.m., a second blood sample was taken at 2 p.m. later that day, and the patient's WBC and ANC were in the normal range (5500/μL and 2200/μL, respectively).

Clozapine treatment was continued with a strict hematologic monitoring program: blood tests were performed at 8 a.m. and at 2 p.m. twice a week. During the following 3 weeks, Mr. A's ANC's were persistently between 1200/μL and 1900/μL at 8 a.m. (corresponding WBCs: 4100–4700/μL) and between 2200/μL and 2700/μL at 2 p.m. (corresponding WBCs: 5400–5800/μL).

Thereafter, monthly blood tests were systematically performed at 2 p.m. During the following 24 months, the patient's ANC's remained within the normal range. Clozapine treatment was thus continued, and the patient has since shown a great improvement in his social function.

Morning pseudoneutropenia is known to occur during clozapine treatment.^{1,2} However, due to short follow-up periods in previous reports, the duration and severity of this phenomenon were unknown. On the basis of this and other case reports,^{1,2} we hypothesize that MPN is a transient and harmless type of neutropenia rather than an early sign of incipient agranulocytosis.

The reasons behind the occurrence of MPN in patients undergoing clozapine treatment are unclear. However, it has been suggested that clozapine amplifies the circadian variations in the amount of circulating neutrophils by affecting the endogenous production of hematopoietic cytokines.^{2,4} The redistribution of marginated or bone marrow reserve neutrophils may also influence these diurnal variations.

As MPN does not necessarily predispose patients to agranulocytosis, those with MPN should not automatically be denied clozapine treatment.^{2,4} When ANC's and/or WBC's are below the normal range in the morning, we suggest that the tests be repeated in the afternoon before the decision to stop clozapine treatment is made.

The authors report no financial affiliation or other relationship relevant to the subject matter of this letter.

REFERENCES

- 1. Boshes RA, Mantschek TC, Desrosiers J, et al. Initiation of clozapine therapy in a patient with preexisting leukopenia: a discussion of the rationale of current treatment options. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:233–237
- 2. Esposito D, Auouillé J, Rouillon F, et al. Morning pseudoneutropenia during clozapine treatment. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:192–194
- 3. Ahokas A, Elonen E. Circadian rhythm of white blood cells during clozapine treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;144:301–302
- 4. Hammer M, Kurz M, Bamas C, et al. Transient neutropenia induced by clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:287–290

David Esposito, M.D.
Jérémié Auouillé, M.D.
Frédéric Rouillon, M.D.
Frédéric Limosin, M.D., Ph.D.
Department of Psychiatry
Albert Chenevier Hospital
Créteil, France

Ziprasidone in the Acute Treatment of Borderline Personality Disorder in Psychiatric Emergency Services

Sir: Patients with borderline personality disorder are regular users of psychiatric emergency services (PES) for symptoms such as severe behavioral dyscontrol, impulsive aggression, self-mutilation, psychotic-like symptoms, intense anger, and depressive "mood crashes." In PES, rapid, effective intervention in such crises is essential to control the situation, decrease the risk of violent behavior, and prevent psychiatric admissions.

Benzodiazepines and typical antipsychotics appear to be effective in borderline personality disorder patients, although their use is limited due to poor tolerability and the risk of extrapyramidal side effects.¹ Atypical antipsychotics have a more

favorable tolerance profile, and presently available data suggest they are effective for treating borderline personality disorder patients.^{1,2}

Ziprasidone is an atypical antipsychotic with a favorable efficacy/safety profile.^{1,2} No studies have yet been published on the use of ziprasidone to treat borderline personality disorder. The aim of this study was to evaluate the potential value and safety of ziprasidone in the acute treatment of adult borderline personality disorder patients in PES.

Method: Twelve borderline personality disorder patients (diagnosed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders³ and Revised Diagnostic Interview for Borderlines⁴ semistructured interviews) who presented at PES provided written informed consent and were included in a 2-week open-label study. The research was conducted in accordance with Declaration of Helsinki guidelines. Data were collected from May to October 2003. Participants were evaluated in PES (V1) and at 2 days (V2), 1 week (V3), and 2 weeks (V4). At V1, a single intramuscular dose of ziprasidone 20 mg was administered. Oral treatment was subsequently administered at flexible doses (40–160 mg/day). Patients could continue treatment with benzodiazepines, antidepressants, and mood stabilizers, but doses could not be modified during the study.

Outcome measures included the following scales and self-reports related to affect, behavior, psychosis, general psychopathology domains, and clinical safety: Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale (CGI-S),⁵ 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17),⁶ Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A),⁶ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS),¹¹ Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R),¹² and Barratt Impulsiveness Scale (BIS).¹³

Results: The patients' mean age was 26.2 years (SD = 5.7; range, 20–40 years), and 83.3% (N = 10) were female. The patients were in a clinical situation of crisis: 4 patients due to self-injury/autolysis attempt, 3 due to aggressivity/hostility, 3 due to loss of impulse control, and 2 due to severe anxious-depressive symptoms. Nine patients (75%) completed the trial. The reasons for withdrawal were side effects in 1 patient, patient's decision in 1, and lack of efficacy and need for admission at V1 in 1.

Analysis of variance results indicated statistically significant improvements in the global clinical impression (CGI-S) (F = 61.7, df = 2.61, p = .000), depressive symptoms (HAM-D-17) (F = 20.25, df = 2.22, p = .000), anxiety symptoms (HAM-A) (F = 22.57, df = 2.14, p = .000), and psychotic symptoms (BPRS) (F = 13.13, df = 1.47, p = .001). The Wilcoxon signed rank test showed a significant difference on the SCL-90-R between V1 and V4 in most clinical subscales. The unplanned impulsivity subscale of the BIS was the only impulsive behavior measure that showed significant improvement (F = 7.39, df = 1.74, p = .006) (Table 1).

The mean daily dose of oral ziprasidone was 102.7 mg/day (SD = 33.5, range, 40–160 mg/day). The drug was shown to be safe, and no serious adverse effects occurred. Side effects included headache in 2 patients, gastrointestinal problems in 2 others, minor sedation in 1, and a complaint of sexual dysfunction in 1 male patient. Only 1 patient withdrew from the study due to side effects, as the result of headache. No movement disorders were observed with the Modified-UKU Side Effect Rating scale.¹⁴

Results from this open-label, uncontrolled study suggest ziprasidone may be effective, fast, and safe for treating acutely ill borderline personality disorder patients presenting to PES. The good tolerability of ziprasidone could translate into im-

Table 1. Ratings Before (V1) Versus After (V4) 2 Weeks of Treatment With Ziprasidone in 12 Borderline Personality Disorder Patients^a

Scale	Timepoint		F	p
	V1 ^b	V4 ^c		
CGI-S	5.6	2.0	61.7	.000
HAM-D-17	24.2	13.1	20.3	.000
HAM-A	28.7	14.1	22.6	.000
BPRS	19.8	9.8	13.1	.001
BIS				
Cognitive	20.1	19.7	0.1	NS
Motor	28.4	27.8	0.5	NS
Unplanned	31.2	24.3	7.4	.006
Overall	79.7	72.0	1.9	NS
SCL-90-R				
Interpersonal sensitivity	2.51	1.88		.021
Anxiety	2.94	2.38		NS
Depression	3.21	2.36		.036
Anger/hostility	2.85	2.48		.049
Paranoia	2.63	2.29		.025
Psychoticism	2.45	1.58		.011
Phobic anxiety	2.52	1.74		.036
Somatization	2.46	2.02		NS
Obsessive-compulsive	3.00	2.33		NS

^aLast observation carried forward. All analyses were conducted on an intent-to-treat basis. The Wilcoxon signed rank test was used for the SCL-90-R analysis; analysis of variance was used for all other scales.

^bTime at which patients presented to the psychiatric emergency service.

^cTwo weeks after presentation to the psychiatric emergency service. Abbreviations: BIS = Barratt Impulsiveness Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-S = Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale, HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-D-17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression, NS = nonsignificant, SCL-90-R = Symptom Checklist-90-Revised.

proved adherence to treatment and lower dropout rates compared with current borderline personality disorder treatments.

This is the first prospective research on the effect of ziprasidone in borderline personality disorder patients, and our preliminary findings should be replicated in randomized, long-term, double-blind, placebo-controlled studies.

Supported by Pfizer S.A., Madrid, Spain, and by grant PI021434 from the Fondo de Investigación Sanitaria (Ministry of Health), Madrid, Spain.

REFERENCES

- 1. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(suppl 10):1–52
- 2. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:849–854
- 3. Soler J, Pascual JC, Campins J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of borderline personality disorder: olanzapine plus dialectical behavior therapy. *Am J Psychiatry*. In press
- 4. Tandon R. Ziprasidone appears to offer important therapeutic and tolerability advantages over conventional, and some novel, antipsychotics. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(suppl 1):18–38
- 5. Keck PJ Jr, Bollenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;140:173–184
- 6. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I, Version 2.0). New York, NY: Biometric Research, New York State Psychiatric Institute; 1994
- 7. Zanarini MC, Frankenburg FR, Vujanovic AA. Internet and

RESULTADOS

- test-retest reliability of the Revised Diagnostic Interview for Borderlines (DIB-R). *J Personal Disord* 2002;16:270-276
8. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976:218-222
 9. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62
 10. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55
 11. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812
 12. Derogatis LR. Symptom Checklist-90 (Revised): Administration, Scoring, and Procedures Manual. I. Baltimore, Md: Clinical Psychometric Research; 1977
 13. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768-774
 14. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU Side Effect Rating Scale: A New Comprehensive Rating Scale for Psychotropic Drugs and a Cross-Sectional Study of Side Effects in Neuroleptic-Treated Patients. *Acta Scand Psychiatr Suppl* 1987;334:1-100

Juan C. Pascual, M.D.
Silvia Oller, M.D.
Joaquim Soler, Psy.D.
Judith Barrachina, Psy.D.
Enrique Alvarez, Ph.D.
Victor Pérez, Ph.D.
Department of Psychiatry
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Barcelona, Spain

Alternative Pharmacotherapy for Trichotillomania: A Report of Successful Bupropion Use

Sir: Trichotillomania is classified in the spectrum of impulse-control disorders, with phenomenological overlap with obsessive-compulsive disorder (OCD), tic, and affective spectrum disorders.^{1,2} The role of serotonin has been postulated in trichotillomania based on overlapping features with OCD and positive treatment response observed with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in open-label studies.^{3,4} In controlled studies, however, not all patients have benefited from SSRIs.^{5,6} We describe a patient with trichotillomania who failed an SSRI trial but experienced symptom remission with a trial of bupropion.

Case report. Ms. A, a 31-year-old academic, presented to the outpatient clinic in May 2003 for evaluation of DSM-IV trichotillomania. She reported a 10-year history of trichotillomania that was exacerbated by stressors such as psychological stress and seasonal allergies. She denied presence of both obsessive-compulsive symptoms and mood disorders. Her personal medical history was unremarkable, although her family history was notable for presence of trichotillomania in a maternal aunt.

The current episode of trichotillomania had been present for 2½ years, and Ms. A had been receiving treatment with sertraline 100 mg daily along with psychotherapy, with minimal benefits. Further dosage increases of sertraline were not tolerated by the patient due to adverse effects on her libido. The patient had also received a previous trial of gabapentin, due to ongoing symptoms of insomnia and anxiety, which was not particularly helpful. Concurrent treatment with cognitive-behavioral therapy (CBT) did not result in sustainable gains.

Due to nonresponse of her condition to combination SSRI treatment and CBT, a decision was made, at Ms. A's request, to try alternative treatment with bupropion sustained release. A dose of 100 mg/day was initiated and, once tolerated, was further

adjusted to 150 mg/day at 2-week follow-up. At her next visit 2 weeks later, the patient reported a slight decrease in hair pulling, and therefore she accepted a dosage increase to 150 mg twice daily. At this dose, the patient noted an almost complete remission of her symptoms. The patient has been maintained at this dose and at 12-week follow-up reported ongoing remission.

Although a role for serotonin has been postulated in trichotillomania and other impulse-control disorders, pharmacotherapy with SSRIs appears inadequate, presumably because of additional pathways that may be involved. Both the opioid and dopamine systems have also been implicated in the pathophysiology of trichotillomania.^{7,8} Some researchers have reported beneficial results with naltrexone, very likely as a result of antagonism of opioid receptors and blockade of the internal reward pathways involved with hair pulling.⁹

Others have conceptualized trichotillomania as a variant of OCD and have suggested a role for dopamine,⁵ although, until now, treatment with dopamine-augmenting agents has not been described in the literature. In smoking, and possibly alcohol and caffeine, cessation, bupropion appears to modulate the dopaminergic internal reward pathways, leading to decrease in self-administration of these substances.¹⁰ By extension, bupropion may lead to decreased goal-directed behaviors in conditions such as trichotillomania by diminishing the heightened arousal and pleasurable relief that are involved during hair pulling. Therefore, given the positive results with this patient, further investigation of bupropion in trichotillomania is warranted.

Dr. Margolese has received research support from Eli Lilly; has been a paid speaker for Eli Lilly, AstraZeneca, and Janassen-Ortho; and has been a consultant for Janassen-Ortho, Biobal, and SHS International. Dr. Bhanji reports no financial affiliation or other relationship relevant to the subject matter of this letter.

REFERENCES

1. Christenson G. Trichotillomania. In: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N, eds. *New Oxford Textbook of Psychiatry*, vol 1. Oxford, England: Oxford University Press; 2000:986-990
2. Diefenbach GJ, Mouton-Odam S, Stanley MA. Affective correlates of trichotillomania. *Behav Res Ther* 2002;40:1305-1315
3. Palmer CJ, Yates WR, Trotter L. Childhood trichotillomania: successful treatment with fluoxetine following an SSRI failure. *Psychosomatics* 1999;40:526-528
4. Iancu I, Weizman A, Kinfler S, et al. Serotonergic drugs in trichotillomania: treatment results in 12 patients. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:641-644
5. Streichenwein SM, Thornby JL. A long-term, double-blind, placebo-controlled crossover trial of the efficacy of fluoxetine for trichotillomania. *Am J Psychiatry* 1995;152:1192-1196
6. van Minnen A, Hoogdijn KA, Keijsers GP, et al. Treatment of trichotillomania with behavioral therapy or fluoxetine: a randomized, waiting-list controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:517-522
7. Stein DJ, O'Sullivan RL, van Heerden B, et al. The neurobiology of trichotillomania. *CNS Spectrums* 1998;3:47-51
8. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, et al. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry* 1990;51(8, suppl):36-43
9. Carrion VG. Naltrexone for the treatment of trichotillomania: a case report [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:444-445
10. Berigan TR, Harazin J. Bupropion related alcohol cessation. *Psychiatry On-Line* [serial online]. Available at: <http://www.psycry.com/psychobupropion.htm>. Accessed January 15, 2004

Nadeem H. Bhanji, B.Sc.(Pharm.), M.D.
Howard C. Margolese, M.D., C.M., M.Sc., F.R.C.P.(C.)
Department of Psychiatry
McGill University
Montreal, Quebec, Canada

Reprinted with correction (see Pascual et al., page 1281).
J Clin Psychiatry 65:9, September 2004

Estudio 6. Pascual JC, Soler J, Puigdemont D, Pérez R, Tiana T, Barrachina J, Cebriá A, Alvarez E, Pérez V. Ziprasidone in the treatment of Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study. *Journal Clinical Psychiatry*, 2008; 69: 603-608.

RESULTADOS

Ziprasidone in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study

Juan Carlos Pascual, M.D.; Joaquim Soler, Psy.D.;
Dolors Puigdemont, M.D.; Rosario Pérez-Egea, M.D.;
Thais Tiana, Psy.D.; Enrique Alvarez, M.D., Ph.D.; and Víctor Pérez, M.D., Ph.D.

Objective: The aim of this double-blind, placebo-controlled study was to evaluate the efficacy and tolerability of ziprasidone in the treatment of adult patients with borderline personality disorder.

Method: Sixty DSM-IV borderline personality disorder patients were included from March 2004 to April 2006 in a 12-week, single-center, double-blind, placebo-controlled study. The subjects were randomly assigned to ziprasidone or placebo in a 1:1 ratio following a 2-week baseline period. The Clinical Global Impressions scale for use in borderline personality disorder patients (CGI-BPD) was the primary outcome measure, and other scales and self-reports related to affect, behavior, psychosis, general psychopathology domains, and clinical safety were included.

Results: Analysis of variance indicated no statistically significant differences between ziprasidone and placebo in the CGI-BPD. Nor were significant differences observed between groups in depressive, anxiety, psychotic, or impulsive symptoms. The mean daily dose of ziprasidone was 84.1 mg/day (SD = 54.8; range, 40–200). The drug was seen to be safe, and no serious adverse effects were observed.

Conclusion: This trial failed to show a significant effect of ziprasidone in patients with borderline personality disorder.

(*J Clin Psychiatry* 2008;69:00–00)

Received April 11, 2007; accepted July 3, 2007. From the Department of Psychiatry, Sta. Creu and St. Pau Hospital; Red de Enfermedades Mentales (REM-TAP Network); and Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

This study was supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (Ministry of Health, Spain), the REM-TAP Network, and Pfizer, Madrid, Spain.

The authors report no additional financial or other relationships relevant to the subject of this article.

Corresponding author and reprints: Víctor Pérez, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Sta. Creu and St. Pau Hospital, St. Antoni M^o Claret 167, Barcelona, Spain 08025 (e-mail: vperez@sanpau.es).

Borderline personality disorder affects approximately 2% of the general population, 10% of all patients seen at psychiatric outpatient clinics, and 20% of psychiatric inpatients.¹ These patients consume high levels of health care resources and constitute a significant social and economic burden. The 2001 American Psychiatric Association (APA) Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder² and the recently updated 2005 APA Guideline Watch³ recommend that pharmacologic treatment for borderline personality disorder have an important adjunctive role, especially for diminution of symptoms such as affective instability, impulsivity, psychotic-like symptoms, and self-destructive behavior. Studies conducted with low doses of conventional antipsychotics have shown significant improvements in specific symptoms such as hostility and impulsiveness and mood and psychotic symptoms. However, the use of these drugs is limited due to poor tolerability and noncompliance.^{1,3,4}

The introduction of atypical antipsychotics, which have a more favorable tolerance profile, has increased clinicians' options for treating borderline personality disorder. Olanzapine has proven its efficacy in 4 double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with borderline personality disorder.^{5–8} In our previous trial,⁷ olanzapine was associated with improvement in depressive, anxiety, and impulsivity/aggressive behaviors. Recently, aripiprazole has also proven its efficacy in the treatment of patients with borderline personality disorder in a double-blind, placebo-controlled study.⁹

Ziprasidone is an atypical antipsychotic with a pharmacologic action on serotonergic, dopaminergic, and adrenergic receptors. It has proven to be effective for schizophrenia, schizoaffective, and acute mania disorders, and the incidence of side effects is low.^{10,11} In addition, its strong antagonism for the 5-HT_{1A} receptor and its moderate inhibition of 5-HT and norepinephrine reuptake, similar to tricyclic antidepressants, confer possible anxiolytic and antidepressant properties.¹² A previous open-label, uncontrolled study suggested that ziprasidone was useful for improving anxious, depressive, and psy-

chotic symptoms and a safe treatment for adult borderline personality disorder patients in acute exacerbations.¹³ Similarly, a naturalistic study performed in psychiatric emergency units¹⁴ suggested that intramuscular atypical antipsychotics (ziprasidone and olanzapine) may be effective, fast, and safe in the management of agitated borderline personality disorder patients.

Although clinical findings and the pharmacologic activity of ziprasidone suggest the drug may have therapeutic benefits in borderline personality disorder patients, no controlled studies have yet been conducted in these patients. We carried out a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate efficacy and tolerability of ziprasidone in the management of borderline personality disorder patients with moderate-high clinical severity.

MATERIALS AND METHOD

Subjects

From March 2004 to April 2006, a total of 127 patients were referred from clinical services (outpatients and psychiatric emergency services). Inclusion criteria consisted of (1) meeting the DSM-IV diagnostic criteria for borderline personality disorder as assessed by 2 semistructured diagnostic interviews: the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders¹⁵ and the Revised Diagnostic Interview for Borderlines¹⁶; (2) age between 18 and 45 years; (3) no comorbidity with schizophrenia, drug-induced psychosis, organic brain syndrome, alcohol or other substance dependence, bipolar disorder, mental retardation, or major depressive episode in course; (4) Clinical Global Impressions (CGI) -Severity of Illness¹⁷ scores ≥ 4 ; and (5) current use of medically accepted contraception in the case of female patients.

Patients were allowed to continue treatment with benzodiazepines, antidepressants, and mood stabilizers if they had been initiated prior to inclusion, but doses could not be modified during the study. The maximum benzodiazepine dose allowed was 40 mg/day (diazepam equivalent). No antipsychotics other than the study drug were allowed. A physical examination, complete laboratory tests, a pregnancy test, and an electrocardiogram (EKG) were performed for all patients admitted to the study.

The study followed the main principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the Sta. Creu i St. Pau Hospital Clinical Research Ethics Review Board, by the Spanish Drug Agency, and by the Ministry of Health, Spain. After giving a full description of the study, written informed consent was obtained from all participating patients.

Design

This was a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial consisting of 2 phases:

the selection phase (2-week baseline period) and the experimental phase (12 weeks). During the selection phase, subjects had 2 evaluation visits (weeks 0, 2) to establish a preintervention baseline but underwent no therapeutic intervention. Given the characteristic fluctuations of symptoms in this disorder, 2 measurements were made during this phase. Patients were then randomly assigned to ziprasidone or placebo (1:1 ratio). Randomization was performed by blocks of 4 generated using the SPSS software package (SPSS Inc., Chicago, Ill.). Participants were evaluated every 2 weeks by an experienced psychiatrist and participated in weekly, 2-hour, nonspecific group psychotherapy sessions.

Medication was dispensed by the investigator at each follow-up visit, and participants were given enough capsules for the between-visit interval. All unused medication was returned to the investigators. Compliance was assessed by direct questioning of patients and by counting the capsules returned at follow-up visits. Treatment doses were flexible; the drug was started at 40 mg/day for the first 2 weeks and ranged from 40 to 200 mg/day of ziprasidone or placebo during the course of the trial, depending on symptoms, patient response, and the presence of secondary effects.

Material

The main measure used to evaluate efficacy was the CGI scale for use in borderline personality disorder patients (CGI-BPD).¹⁸ The following secondary efficacy variables were also evaluated at each visit: affective symptoms with the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17)¹⁹; anxiety symptoms with the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)²⁰; psychotic symptoms with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)²¹; psychiatric symptoms with the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)²²; impulsiveness with the Barratt Impulsiveness Scale²³; and hostility/irritability with the Buss-Durkee Inventory.²⁴ Safety was evaluated by assessing treatment-emergent adverse events, EKG, and laboratory assessment. The presence of extrapyramidal side effects was measured using the modified Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Side Effect Rating Scale.²⁵

Data were also obtained using pragmatic variables regarding the most dysfunctional behaviors observed in borderline personality disorder by biweekly behavioral reports: episodes of impulsiveness, aggressiveness, parasuicide/self-injuring behaviors, suicide attempts, and visits to psychiatric emergency services.

Statistical Analyses

Data were analyzed using the SPSS 14.0 software package (SPSS Inc., Chicago, Ill.). All analyses were conducted on an intent-to-treat basis. Given the instability of symptoms over time, the pretreatment baseline values

RESULTADOS

were determined based on the mean value at the 2 visits that took place during the selection phase. Patients were included in the analyses only if they had a baseline measure and at least 1 postbaseline measure.

The χ^2 test and Student t test were used to assess between-group differences in demographic data and baseline value. Student t test was also used for the pre- and postintervention variables. The analysis of variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA) models were used to compare intergroup differences with respect to the different efficacy and safety measurement outcomes. The end point was based on a last-observation-carried-forward (LOCF) strategy. All tests of hypotheses were performed with a 2-sided significance level of .05.

RESULTS

Patient Demographics and Baseline Clinical Characteristics

Of a total of 127 subjects evaluated, 65 met the inclusion criteria, 5 of whom dropped out of the study during the selection phase. Finally, 60 subjects (49 females and 11 males) were randomly assigned and initiated the experimental phase: 30 in the ziprasidone group and 30 in the placebo group (Figure 1).

As shown in Table 1, there were no significant differences between the 2 groups in terms of demographic variables or concomitant treatments observed at baseline. Table 2 presents data regarding severity of the sample. Patients in the placebo group presented more severe symptoms prior to treatment in most scales compared to the ziprasidone group. There were significant pretreatment differences between the 2 groups in HAM-D-17 scale scores (ziprasidone: mean = 17.14, SD = 4.5 vs. placebo: mean = 19.9, SD = 4.2; $p = .019$) and in the Global Severity Index of the SCL-90 scores (ziprasidone: mean = 2.20, SD = 0.8 vs. placebo: mean = 2.71, SD = 0.5; $p = .016$).

Efficacy

Table 2 summarizes the mean pre- and post-intervention measurements. During the study, both groups showed a significant improvement in most of the psychopathology scales according to the t test analysis. Global score on the CGI-BPD improved in patients in the ziprasidone group (Figure 2). In the t test analysis, improvements were also observed in impulsivity, suicide, affect instability, anger, and paranoid items. There were no pre- and posttreatment differences in abandonment, unstable relations, identity, or emptiness items. In the placebo group, there were no differences in the global score but differences were found in the unstable relations, impulsivity, suicide, affect instability, and anger items.

No significant differences were found between groups in any scale in the ANOVA analysis of differences. Zipra-

Figure 1. Flow Diagram of Patient Progress Throughout Phases of the Study

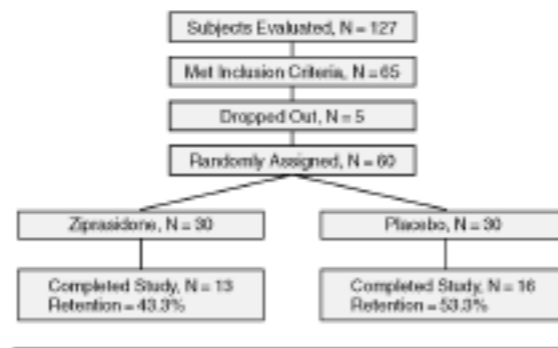


Table 1. Demographic Variables and Concomitant Pharmacologic Treatments at Baseline for 60 Patients With Borderline Personality Disorder in a Randomized, Controlled Trial

Variable	Ziprasidone (N = 30)	Placebo (N = 30)	p
Age, mean (SD)	29.10 (5.96)	29.33 (6.33)	NS ^a
Gender, female, N (%)	24 (80.0)	25 (83.3)	NS ^b
Completed study, N (%)	13 (43.3)	16 (53.3)	NS ^b
Pharmacologic treatment, N (%)			
Benzodiazepines	23 (76.7)	25 (83.3)	NS ^b
Antidepressants	21 (70.0)	22 (73.3)	NS ^b
Mood stabilizers	12 (40.0)	12 (40.0)	NS ^b

^at test.
^b χ^2 test.
Abbreviation: NS = not significant.

sidone-treated patients did not show a greater decrease in clinical anxiety (HAM-A scale), clinical psychotic symptoms (BPRS scale), or impulsivity symptoms, as compared to placebo-treated patients. Given the between-group differences on the pretreatment HAM-D-17 scale, the ANCOVA was performed by entering the baseline depressive scores as covariants. No significant intergroup differences in depressive scale scores were observed.

In the behavioral reports, no differences were observed with regard to the frequency of impulsive/aggressive behaviors, self-injuring/suicidal behavior, or number of visits to emergency psychiatric services.

Safety

The mean daily dose of ziprasidone during the experimental phase was 84.1 mg/day (SD = 54.8; range, 40–200). No significant differences were detected between the 2 groups in dropout rates: 56.7% (17/30) in the ziprasidone group and 46.7% (14/30) in the placebo group did not complete the study. The reasons for withdrawal in the ziprasidone group were need of psychiatric hospitalization (N = 4), adverse events/patient decision (N = 9), clinician decision/insufficient treatment effect (N = 3),

Table 2. Rating Scale Scores Before Versus After Treatment

Rating Scale	Ziprasidone				Placebo			
	Pretreatment Mean	SD	Posttreatment Mean	SD	Pretreatment Mean	SD	Posttreatment Mean	SD
CGI-BPD								
Global	4.78	0.6	3.88	0.6**	4.90	0.8	4.3	1.1
Abandonment	4.59	1.2	4.44	1.2	4.83	1.0	4.53	1.1
Unstable relations	4.70	1.3	4.37	1.1	4.90	1.3	4.50	1.0*
Identity	4.78	1.0	4.62	1.1	4.97	1.1	5.03	1.0
Impulsivity	4.74	1.3	4.00	1.4*	4.63	1.6	3.96	1.5*
Suicide	3.33	1.5	2.70	1.6*	3.57	1.4	3.13	1.5*
Affect instability	5.41	0.7	4.44	0.6*	5.20	1.0	4.53	1.1*
Emptiness	4.81	1.5	4.70	1.5	4.63	1.8	4.40	1.7
Anger	4.19	1.4	3.66	1.4*	4.13	1.2	3.56	1.2*
Paranoid ideation	2.41	1.2	1.96	1.2*	2.40	1.4	2.23	1.1
HAM-D-17 ^a	17.14	4.5	14.24	6.5*	19.90	4.2	16.07	5.5*
HAM-A	19.037	5.0	15.79	6.9*	20.33	4.9	16.53	5.3*
BPRS	13.76	5.1	10.52	5.7**	15.43	6.1	12.33	7.2**
BIS	71.47	18.9	67.73	22.7	77.18	10.7	69.13	21.2
BDI	46.00	12.9	43.42	13.18	49.00	10.46	47.75	13.5
SCL-90-R: GSI ^a	2.20	0.8	2.06	0.8	2.71	0.5	2.39	0.8*

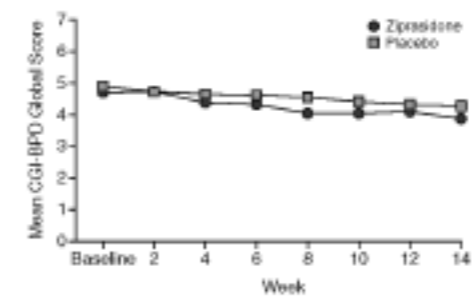
*Pretreatment differences between ziprasidone and placebo.

^a $p < .05$, t test.

** $p < .001$, t test.

Abbreviations: BDI = Buss-Durkee Inventory, BIS = Barratt Impulsiveness Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-BPD = Clinical Global Impressions scale for use in borderline personality disorder patients, GSI = Global Severity Index of the SCL-90-R, HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-D-17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression, SCL-90-R = Symptom Checklist-90-Revised.

Figure 2. Mean Change in CGI-BPD Global Score From Baseline During the Study^{a,b}



^aIn the ANOVA analysis of differences between ziprasidone and placebo groups, there were no significant differences ($F = 1.11$, $df = 2, 88, 158, 38$; $p = .344$).

^bLast observation carried forward.

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, CGI-BPD = Clinical Global Impressions scale for use in borderline personality disorder patients.

and other reasons (N = 1). In the placebo group, the reasons for withdrawal were need of psychiatric hospitalization (N = 3), patient decision (N = 4), and clinician decision/lack of efficacy (N = 7).

Significant differences were detected between groups with respect to the presence of secondary effects as spontaneously reported by patients. Treatment-emergent adverse events were experienced by 11 of the 30 ziprasidone-treated patients and by 4 of the 30 placebo-treated patients.

No serious treatment-related adverse events occurred in either group, but 4 patients treated with ziprasidone dropped out because of these effects. There were significant differences between groups in some secondary effects. In the ziprasidone group, 6 patients reported minor sedation ($p = .039$), 4 had dizziness ($p = .035$), and 3 reported an "uneasy feeling" ($p = .071$). In the placebo-treated group, 1 patient reported minor sedation, 1 complained of headache, and 2 patients had gastrointestinal symptoms.

Patients did not spontaneously report any movement disorders, and we did not observe dystonia, akathisia, rigidity, or hyperkinesia in any patients. The modified-UKU scores indicated no significant differences between the 2 groups in the evaluation of movement disorders.

In laboratory parameters, no statistically significant differences were detected between groups. Two patients in the ziprasidone-treated group presented hyperprolactinemia but it was not clinically relevant. No significant changes in weight or blood pressure were seen with either treatment. No EKG changes in the QTc interval were found in the ziprasidone group.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first randomized, double-blind study to compare ziprasidone and placebo in patients with borderline personality disorder. The pharmacologic profile of ziprasidone, its efficacy in psychotic symptoms, and its possible anxiolytic and antidepressant effect sug-

RESULTADOS

gest a priori that this drug may have therapeutic benefits in borderline personality disorder patients.¹⁰⁻¹² Moreover, previous open-label trials with borderline personality disorder patients in acute exacerbations observed that it was a useful and safe treatment.^{13,14} Nevertheless, our study did not find significant differences between ziprasidone and placebo; efficacy of both agents was similar in improving mood and anxiety symptoms and impulsivity in borderline personality disorder patients.

There are several possible explanations for the differences between our results in this trial and those from a previous study conducted with ziprasidone in borderline personality disorder patients. First, the dose of ziprasidone used here (84.1 mg/day) was lower than that used in the previous study (102.7 mg/day).¹⁵ Second, in the ziprasidone group, the majority of patients discontinued the study during the first 2 weeks, and, with the LOCF strategy, this could have masked the differences between ziprasidone and placebo. Our previous study showed that including specific and active psychotherapy reduces the dropout rate in a pharmacologic trial.⁷ Third, in the present study, treatment was initiated with a low dose of ziprasidone (40 mg/day) during the first 2 weeks. In the previous open-label study, treatment was administered at flexible doses ranging from 40 to 160 mg/day according to the clinician's decision, and patients initiated treatment with a high dose.¹⁵ Other studies conducted with ziprasidone report that patients initiating ziprasidone therapy with an initial dose of at least 120 mg/day had better medication adherence than those initiating at a lower dose.²⁶ Lastly, previous studies with other drugs in borderline personality disorder patients have also demonstrated significant short-term improvements that disappeared over the mid- and long term.²⁷ Ziprasidone may perhaps be more appropriate for a short duration in patients in crisis.

Several clinical trials have shown the efficacy of atypical antipsychotics in borderline personality disorder patients, but no studies with negative findings have been published to date. One clinical trial with risperidone, however, found negative results but has not been published.¹ Olanzapine has proven its efficacy in 4 double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with borderline personality disorder.²⁻⁴ A global improvement was observed in depressive, anxiety, and impulsivity/aggressive symptoms.⁷ Aripiprazole has also proven efficacious in another clinical trial.⁹ It is important to note that these studies also used a lower dose than recommended. One explanation for these different results is the marked pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between these drugs. For example, the sedative action of ziprasidone may be lower than that of other antipsychotics such as olanzapine.

Ziprasidone proved to be safe and no severe adverse effects were reported. Although 2 patients treated with

ziprasidone presented with hyperprolactinemia, this was not clinically significant. Ziprasidone was not associated with weight gain, extrapyramidal symptoms, or clinically significant EKG changes. Several patients complained of mild somnolence, an uneasy feeling, or dizziness.

Another important point must be considered. In our primary outcome measure, the CGI-BPD, we observed changes in the t test analysis only in impulsivity, affect instability, suicide, and anger. We observed no modifications in feelings of emptiness, abandonment, or identity. These characteristic symptoms of borderline personality disorder should perhaps not be evaluated in short clinical trials, as improvement is unlikely in only 3 months.

Study Limitations

This study has several limitations. First, due to the characteristics of our sample, the results cannot be extrapolated to inpatients, to patients with less clinically severe disorders, or to subjects with active comorbid Axis I disorders. Second, the majority of patients included in our sample were receiving concomitant treatment with benzodiazepines and/or antidepressants. Despite the fact that stable doses were maintained, we cannot rule out possible drug-drug interactions. Selecting only "drug-free individuals" or those who did not use toxic substances would have resulted in a less representative sample. Third, in spite of randomization, the placebo group showed greater severity. Nevertheless, the pretreatment differences between groups were only significant in depressive symptoms and in the Global Severity Index of the SCL-90, and the ANCOVA analyses were performed by entering the baseline depressive scores as covariants. Another limitation that should be pointed out is the high dropout rate in the study. However, high dropout rates are common in pharmacologic trials of borderline personality disorder patients, ranging from 30% to 87.5%.^{1,7} By including a psychosocial intervention, we pretended to improve compliance and lower dropout rates but were unsuccessful. Finally, the psychosocial intervention may have masked the differences between ziprasidone and placebo.

Summary

This double-blind, placebo-controlled study failed to demonstrate that ziprasidone was more effective than placebo in improving symptoms of borderline personality disorder. Future clinical trials using higher doses in larger samples are needed to replicate these findings.

Drug names: aripiprazole (Abilify), diazepam (Valium and others), olanzapine (Zyprexa), ziprasidone (Geodon).

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 2003;158(suppl 10):1-52

2. Oldham JM. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2005
3. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: aripiprazole, carbamazepine, trifluoperazine and tricyclopamine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:111-119
4. Soloff PH, Cornelius J, George A, et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377-385
5. Zansari MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:849-854
6. Bogenschutz MP, Nurnberg BG. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:104-109
7. Soler J, Pascual JC, Campins J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of borderline personality disorder: olanzapine plus dialectical behavior therapy. *Am J Psychiatry* 2005;162:1221-1224
8. Zansari MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:903-907
9. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006;163:833-838
10. Tandari R. Introduction: ziprasidone appears to offer important therapeutic and tolerability advantages over conventional, and some novel, antipsychotics. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(suppl 1):1S-3S
11. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998;140:173-184
12. Wilner KD, Anziano RJ, Johnson AC, et al. The anxiolytic effect of the novel antipsychotic ziprasidone compared with diazepam in subjects anxious before dental surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22: 206-210
13. Pascual JC, Oller S, Soler J, et al. Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services [letter]. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1281-1283
14. Pascual JC, Madre M, Soler J, et al. Injectable atypical antipsychotics for agitation in borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:117-118
15. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II), 1: description. *J Personal Disord* 1995;9:83-91
16. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, et al. Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R) [in Spanish]. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:293-298
17. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976:218-222
18. Pérez V, Barrachina J, Soler J, et al. Modification of the Clinical Global Impression (CGI) scale for use in borderline personality disorder patients (CGI-BPD). *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:229-235
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62
20. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55
21. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812
22. Derogatis LR. SCL-90-R: Administration, Scoring and Procedures Manual for the Revised Version. Baltimore, Md: Johns Hopkins University School of Medicine; 1977
23. Barrat ES. Impulsiveness and aggression. In: Monahan J, Steadman HJ, eds. *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessment*. Chicago, Ill: The University of Chicago Press; 1995:61-79
24. Bass AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol* 1957;21:343-349
25. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100
26. Mullins CD, Shaya FT, Zito JM, et al. Effect of initial ziprasidone dose on treatment persistence in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83:277-284
27. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, et al. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993;150:1843-1848

DISCUSIÓN





DISCUSIÓN

Estudios descriptivos en Urgencias psiquiátricas

Aunque tradicionalmente se han considerado a los pacientes con TLP como usuarios habituales de los servicios de urgencias psiquiátricas (*APA, 2001; Paris, 1987*), no existen estudios descriptivos previos en nuestro medio que aporten información sobre las características clínicas y asistenciales de estos pacientes. Uno de los objetivos principales de la presente tesis ha sido obtener información sobre la práctica clínica en las urgencias psiquiátricas con pacientes diagnosticados de TLP. Según los datos del primer trabajo presentado, el 9% de las visitas que se realizan en urgencias corresponden a pacientes cuya orientación diagnóstica principal es TLP. Respecto a las características sociodemográficas, comparados con los pacientes sin diagnóstico de TLP, son pacientes más jóvenes, mujeres con mayor frecuencia y con menor frecuencia inmigrantes. La mayoría tienen antecedentes psiquiátricos previos y el 90% realiza seguimiento en dispositivos asistenciales ambulatorios. Los pacientes con TLP tienen más problemas de consumo de tóxicos (45%), acuden a urgencias con menor frecuencia por iniciativa propia y el principal motivo de consulta son los trastornos de conducta. Según la escala de gravedad GEP, son pacientes con mayor gravedad clínica y social destacando un riesgo más elevado de suicidio y de peligro hacia los demás, más problemas laborales, familiares y de consumo de tóxicos.

Uno de los objetivos de este estudio fue analizar los factores que influían en la decisión del psiquiatra de hospitalizar a los pacientes con TLP. En primer lugar destaca que, aunque son pacientes con mayor severidad clínica y problemática social, el porcentaje de hospitalización es menor que en los pacientes sin TLP (11% versus 17%). Esta menor tasa de ingreso sería explicable por el hecho que el psiquiatra considera que las crisis que motivan las visitas a urgencias de los pacientes con TLP suelen resolverse en periodos cortos de tiempo y que el ingreso en unidades convencionales no suele ser beneficioso para estos pacientes. Además, se ha descrito en la literatura que los ingresos pueden ser contraproducentes para la evolución del paciente a medio y largo plazo e incluso disruptivo para el normal funcionamiento de las unidades de agudos (*Paris, 2004; Linehan 1993; Dawson y MacMillan, 1993*). Según el análisis de regresión logística realizado, los factores asociados con la decisión de hospitalizar a los pacientes con TLP son: elevado riesgo de suicidio con una probabilidad de ingreso 10 veces mayor; incapacidad para el autocuidado con 5 veces más pro-

DISCUSIÓN

babilidad de hospitalización; mal cumplimiento del tratamiento con una *Odds Ratio* (OR) de 4,5; severidad de los síntomas con una OR de 3,28 y, finalmente, peligro para los demás con un probabilidad de ingreso 2 veces mayor (*Tabla 8*).

Tabla 8: Factores relacionados con la decisión de hospitalizar y prescribir medicación en pacientes con TLP visitados en urgencias de psiquiatría.

Variable	B	OR	95% CI	P
Decision to hospitalize (1,032 visits)				
Reason for referral: anxiety	-.915	.40	.19-.83	.015
Severity of Psychiatric Illness measure				
Suicide risk ≥ 2	2.335	10.33	6.38-16.71	.001
Danger to others ≥ 1	.939	2.55	1.59-4.11	.001
Severity of symptoms ≥ 2	1.188	3.28	1.67-6.40	.001
Self-care ability ≥ 1	1.638	5.14	2.54-10.39	.001
Treatment compliance ≥ 3	1.505	4.50	1.89-10.69	.001
Benzodiazepine treatment (775 visits)				
Gender (female)	-.651	.52	.35-.76	.001
Reason for referral: anxiety	1.329	3.77	2.52-5.66	.001
Severity of Psychiatric Illness measure				
Self-care ability ≥ 1	-.495	.61	.42-.88	.009
Medical problems ≥ 2	-.999	.36	.15-.88	.026
Drug problems ≥ 2	-.539	.58	.38-.88	.01
Home instability ≥ 2	-.714	.49	.27-.87	.015
Antipsychotic treatment (775 visits)				
Gender (female)	-.45	.63	.43-.94	.024
Danger to others $\geq 1^a$.727	2.07	1.39-3.06	.001
Reason for referral: psychosis	1.929	6.88	1.64-28.90	.008
Reason for referral: others	-.561	.57	.37-.877	.011
Antidepressant treatment (775 visits)				
Reason for referral: depression	1.115	3.04	1.38-6.72	.006
Premorbid dysfunction $\geq 2^a$	-.799	.45	.23-.85	.014

^a Severity of Psychiatric Illness scale measure

Nuestros resultados coinciden con las recomendaciones de la APA (*APA, 2001*) que aconsejan el ingreso ante el riesgo de suicidio, peligro para los demás o elevada severidad que interfiere en el funcionamiento (equivalente a las variables del estudio de elevada severidad de los síntomas y escasa capacidad de autocuidado). Sin embargo, no coinciden en los síntomas psicóticos como indicación de ingreso ya que, según los resultados, la clínica psicótica estaba presente con muy poca frecuencia. Únicamente 11 de los 1.032 pacientes con TLP (1%) consultaron por síntomas psicóticos y sólo en un caso fue finalmente necesaria la hospitalización. Los datos también indican que el mal cumplimiento del tratamiento es un factor que el psiquiatra de urgencias considera importante a la hora de decidir la hospitalización del paciente con TLP.

Otro objetivo del primer trabajo fue analizar los factores que influyeron en la decisión del psiquiatra de prescribir psicofármacos desde urgencias. Aunque los pacientes con TLP suelen estar polimedicados y se suele desaconsejar el inicio de tratamiento farmacológico desde estos dispositivos (*Zanarini et al., 2004a; Bender et al., 2006; Sansone et al., 2003*), según nuestros resultados, en la práctica clínica frecuentemente se requiere la introducción de un nuevo tratamiento. En el momento de ser visitados en urgencias, prácticamente la mitad de los pacientes con TLP estaban en tratamiento con antidepresivos y benzodiacepinas y el 28% con antipsicóticos. Tras la visita urgente, el 21% de los pacientes iniciaron tratamiento con benzodiacepinas, el 18% con antipsicóticos y sólo en el 5% se prescribió tratamiento con antidepresivos desde urgencias.

Este elevado uso de las benzodiacepinas en la práctica diaria contrasta con las recomendaciones de evitar su uso de las guías terapéuticas (*APA, 2001*). Según los análisis de regresión logística realizados, la prescripción de benzodiacepinas se asocia de forma independiente con pacientes cuyo motivo de consulta era ansiedad y cuando no presentan problemas médicos, consumo de tóxicos o dificultades con el autocuidado. Al parecer la presencia de clínica ansiosa y un bajo riesgo de abuso son factores determinantes en la elección de estos fármacos por el psiquiatra de urgencias.

Los antipsicóticos también fueron fármacos frecuentemente prescritos aunque en este estudio no se diferenció el uso de antipsicóticos de primera o segunda generación. Esta elección

DISCUSIÓN

se asocia de forma independiente a ser pacientes varones, cuando el motivo de consulta es la clínica psicótica, con elevado peligro para los demás, menor capacidad de autocuidado y presencia de consumo de tóxicos. La presencia de clínica psicótica y el peligro de agresividad hacia los demás son las dos variables principales que determinan la elección de estos psicofármacos. Finalmente, destaca la escasa tendencia a iniciar tratamiento con antidepresivos desde urgencias ya que se trata de un tratamiento farmacológico a largo plazo y que, por tanto, debería ser una decisión del psiquiatra de referencia y a nivel ambulatorio (*Tabla 8*).

Los resultados de este estudio también confirman la impresión observada en la práctica clínica de que los pacientes con TLP son con menor frecuencia personas inmigrantes comparado con los pacientes sin TLP (8% versus 14%). Aunque algunos estudios han descrito que la inmigración podría ser un factor de riesgo para trastornos mentales como la psicosis (*Ödegaard 1932; Cantor-Graae y Selten 2005*), estudios recientes señalan que los inmigrantes presentan menor riesgo para algunos trastornos mentales como consumo de alcohol y tóxicos, depresión o trastornos de ansiedad (*Burnam et al., 1987; Vega et al., 1998; Takeuchi et al., 1998*).

A partir de estos primeros datos, el objetivo del segundo trabajo fue analizar la posible relación entre el fenómeno de la inmigración y el diagnóstico de TLP y determinar si existen diferencias en función del lugar de origen de los inmigrantes. Según los resultados, los pacientes inmigrantes visitados en urgencias se diagnostican con menor frecuencia de TLP que los pacientes autóctonos (5,7% versus 9,5%). Además, se observan diferencias significativas en función de su lugar de procedencia, los pacientes inmigrantes de países occidentales y Sudamérica presentan un porcentaje de TLP similar al de la población autóctona. En cambio, los pacientes procedentes de países subsaharianos o asiáticos presentan porcentajes significativamente menores. Según el modelo de regresión logística realizado, el riesgo de ser diagnosticado de TLP es mayor en los nativos independientemente de la edad y sexo. Los pacientes subsaharianos tienen un riesgo siete veces menor de ser diagnosticados de TLP, los asiáticos un riesgo cuatro veces menor y los pacientes magrebíes, de Sudamérica y otros países occidentales aproximadamente un riesgo dos veces menor (*Tabla 9*).

Tabla 9: Análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre inmigración y el diagnóstico de TLP y la diferencias en función del lugar de origen de los pacientes inmigrantes.

Variable	Odds Ratio	95% CI	P
Age	0.941	0.939 - 0.950	0.000
Gender	0.567	0.495 - 0.650	0.000
Immigrant status			
North Africa	0.462	0.304 - 0.702	0.000
Sub-Sahara Africa	0.130	0.018 - 0.944	0.044
South America	0.401	0.269 - 0.599	0.000
Asia	0.238	0.075 - 0.738	0.015
Western-countries	0.427	0.268 - 0.679	0.000

Estos resultados coinciden con dos estudios previos donde también objetivaron una menor frecuencia de trastornos de la personalidad en los inmigrantes visitados en urgencias. *Tyrer et al. (1994)* encontraron una menor incidencia de trastornos de la personalidad en pacientes caribeños en Londres y *Baleyrier et al. (2003)* señalaron que los pacientes extranjeros visitados en Génova tenían con menor frecuencia trastornos de la personalidad que los nativos.

Tres posibles hipótesis podrían explicar estas diferencias entre autóctonos e inmigrantes. La primera sería que efectivamente los pacientes inmigrantes por razones culturales presentarían una menor prevalencia de TLP. Autores como *Millon (2000)* o *Paris (1996a, 1996b)* sugieren que las sociedades tradicionales “protegen” contra síntomas característicos del TLP como la impulsividad o los intentos de suicidio. En cambio, las culturas occidentales favorecerían la aparición del TLP y esto explicaría por qué los cambios socioculturales en los países occidentales en los últimos años han provocado un aumento en la prevalencia de TLP. Según *Linehan (1993)*, los sistemas de valores de las sociedades occidentales enfatizan el logro de éxitos personales y no aceptan el fracaso en sus metas que lo relacionan con la falta de esfuerzo. Además, se favorece la expresión emocional y en cambio existe una menor aceptación de las emociones negativas (*Hayes et al., 1999*). Estos autores consideran que la presencia de estos valores en la infancia puede favorecer en un futuro el desarrollo del TLP.



DISCUSIÓN

Paris (1996a, 1996b) sugiere que la emigración de culturas tradicionales con valores rígidos, hacia países occidentales con normas más flexibles podría ser un factor precipitador de la aparición del TLP. Sin embargo, según nuestros resultados los inmigrantes (procedentes de sociedades tradicionales en su mayoría) presentan un menor riesgo de TLP. Hay que tener en cuenta que el fenómeno de inmigración en España es muy reciente, para valorar la influencia de este cambio cultural como precipitador de TLP habría que evaluar en un futuro a los inmigrantes más jóvenes o a las segundas generaciones. Finalmente, también se podría considerar que aquellos individuos que toman la decisión de emigrar son los más “resilientes” y con rasgos de personalidad menos desadaptativos comparados con los individuos que no emigran.

Una segunda explicación sería que se tratara de un artefacto diagnóstico. Si el diagnóstico de TLP en urgencias sin herramientas estructuradas es complicado por sí mismo, las barreras culturales lo dificultan aún más. Existen varios tipos de sesgos transculturales en la evaluación de la personalidad que pueden haber influido en los resultados: sesgos del constructo que se desea evaluar (por ejemplo el concepto de culpa o vergüenza puede ser muy diferente en cada cultura), sesgos de método (dificultades en el proceso de traducción) o sesgos en el juicio clínico del psiquiatra (diferencias culturales entre paciente y psiquiatra influyen en el diagnóstico final) (*Van de Vijver y Leung, 1997; Harkness et al. 2003*). Las barreras idiomáticas y las diferencias culturales en la expresión del malestar emocional pudieron influir en el menor diagnóstico de TLP en los inmigrantes. Esto explicaría por qué los inmigrantes con más dificultades idiomáticas como los subsaharianos o asiáticos presentan menores tasas de TLP y los inmigrantes culturalmente más próximos como sudamericanos o de países occidentales presentan una prevalencia más similar a los nativos.

Finalmente, una última explicación sería que existirían diferencias en la manera de solicitar asistencia urgente ante problemas psiquiátricos. Dado que algunos inmigrantes se encuentran en situación legal irregular en España (principalmente subsaharianos y asiáticos), tenderían a evitar acudir a las urgencias psiquiátricas. Estos pacientes proporcionalmente llegan más a menudo por síntomas psicóticos e involuntariamente en ambulancia y, en cambio, no solicitan ayuda urgente por síntomas característicos del TLP como la impulsividad o la inestabilidad emocional.

Existen algunas limitaciones importantes en estos dos estudios descriptivos en urgencias que se comentan detalladamente en los artículos aportados. Destaca en primer lugar la fiabilidad del diagnóstico de TLP en urgencias basándose únicamente en la impresión clínica y sin entrevistas estructuradas. Aunque estudios previos señalan una elevada estabilidad de los diagnósticos realizados en urgencias (*Warner y Peabody, 1995*), el diagnóstico específico de TLP es más difícil y se complica si además existen barreras transculturales (*Mellsop et al., 1982; Alarcon et al., 1998*). En segundo lugar, no se analizó la posible comorbilidad diagnóstica ya que cada paciente recibía un único diagnóstico principal. Es posible que algunos pacientes con orientación de trastorno afectivo, ansioso o por consumo de tóxicos tuvieran además un diagnóstico de TLP. Esta circunstancia hace estimar que la prevalencia de TLP en pacientes visitados en urgencias psiquiátricas sea probablemente mayor del 9% descrito. Finalmente, a la hora de evaluar los factores que intervienen en la decisión del psiquiatra de hospitalizar o iniciar tratamiento no se tuvieron en cuenta otros factores como el tratamiento farmacológico previo o las dificultades del propio funcionamiento de los servicios de salud mental como la falta de camas, las restricciones en los ingresos o las dificultades para un correcto seguimiento ambulatorio.

En el tercer estudio naturalístico realizado en urgencias, se estudiaron las características epidemiológicas y el manejo clínico y farmacológico de los pacientes agitados en la práctica clínica en un servicio de urgencias psiquiátricas. Los ensayos clínicos que se realizan habitualmente con pacientes agitados son impecables desde un punto de vista metodológico, sin embargo, los criterios de inclusión/exclusión hacen que frecuentemente no sean representativos de la “población real” que se atiende habitualmente en los servicios de urgencias (*Currier et al., 2004b*). Estos diseños de investigación hacen que se excluyan pacientes muy severos, con comorbilidad médica, ancianos, con consumo de tóxicos o pacientes que no firman el consentimiento informado. Además, estos ensayos clínicos en agitación suelen seleccionar únicamente pacientes con psicosis o episodios maníacos (*Currier, 2000*). Por todo ello, se aconsejan estudios pragmáticos o naturalísticos posteriores que describan la efectividad de las intervenciones en la práctica con poblaciones “reales” (*Currier et al., 2004c*).

Según los resultados del tercer estudio, destaca en primer lugar la elevada prevalencia del diagnóstico de trastorno de la personalidad entre los pacientes agitados visitados en urgencias. El 48% de los pacientes presentan un trastorno psicótico, sin embargo, se observa que

DISCUSIÓN

el diagnóstico de trastorno de la personalidad (24%) es la segunda causa de agitación y únicamente un 9% presentan episodio maníaco. En segundo lugar, destaca el amplio uso de los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica para el tratamiento de la agitación. En más de la mitad de los casos se opta por las nuevas formulaciones de antipsicóticos atípicos como primera opción de tratamiento. Concretamente, la olanzapina bucodispersable se elige en el 32% de los casos cuando se opta por una medicación oral y en el 45% de los casos que se opta por una formulación intramuscular. Destaca también su elevada efectividad ya que raramente se requiriere repetir una segunda intervención y la buena tolerancia con ausencia de efectos adversos graves con ninguno de los psicofármacos utilizados.

En un análisis de los datos posterior, en el caso específico de los pacientes con diagnóstico de trastorno de personalidad, es especialmente evidente la elevada preferencia de los psiquiatras de urgencias de nuestro medio por la olanzapina bucodispersable o intramuscular y el escaso uso de las benzodiazepinas como tratamiento de la agitación. Al igual que los estudios descriptivos previos, dadas las características propias de un servicio de urgencias, la limitación más importante fue la ausencia de entrevistas estructuradas para confirmar el diagnóstico clínico.

Estudios de intervención terapéutica

Como ya se ha señalado en la introducción, los antipsicóticos atípicos no tienen la indicación oficial para el tratamiento del TLP y no existen suficientes estudios clínicos que demuestren su eficacia en la literatura médica (APA 2001; Currier et al., 2004c). Sin embargo, según los resultados obtenidos en los estudios naturalísticos previos, el 28% de los pacientes con TLP que llegan a urgencias psiquiátricas toman un antipsicótico y en el 18% de los individuos visitados se inicia tratamiento con antipsicótico. Aunque el primer estudio no diferencia entre antipsicóticos de primera o segunda generación, en el tercer estudio se observa una notable tendencia a usar los antipsicóticos atípicos para tratar pacientes agitados con trastorno de la personalidad, en especial olanzapina bucodispersable o intramuscular.

A partir de estos datos observacionales, en la segunda parte de la Tesis el objetivo principal fue investigar la efectividad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del TLP. En primer lugar, es importante señalar que los antipsicóticos de segunda generación no pueden

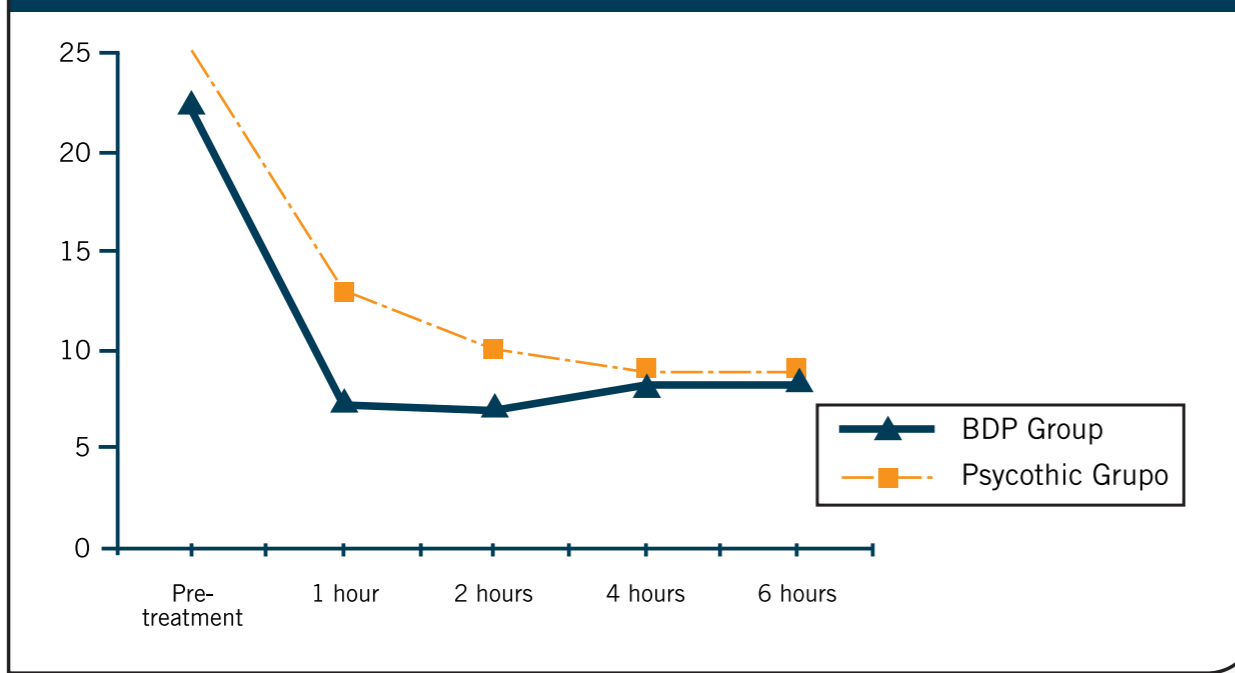
ser considerados como un grupo homogéneo de fármacos ya que existen importantes diferencias farmacodinámicas entre ellos. Dentro de este grupo se incluyen fármacos que pertenecen a distintas familias químicas, hay fármacos con una actividad selectiva sobre determinados tipos de receptores dopaminérgicos y otros que son activos sobre diversos sistemas de neurotransmisión. Estos distintos mecanismos de acción provocan a su vez notables diferencias en su perfil terapéutico. Por ejemplo, existen antipsicóticos atípicos con un perfil más sedante como la olanzapina o la quetiapina y, en cambio, otros más activadores como la ziprasidona o el aripiprazol. Para el desarrollo de esta investigación se optó por estudiar el efecto clínico en concreto de la olanzapina y ziprasidona sobre pacientes con TLP. Se optó por la olanzapina por la extensa experiencia previa en la práctica clínica y por la presencia de estudios controlados en la literatura (Bogenschutz y Nurnberg, 2004; Zanarini et al., 2004b; Soler et al., 2005). Con ziprasidona, aunque no existía ningún estudio previo en el TLP y la experiencia clínica era muy limitada, su perfil farmacodinámico con un posible efecto antipsicótico, antidepresivo y ansiolítico le hacía, a priori, ser un fármaco muy interesante en el tratamiento de pacientes con TLP.

En el cuarto trabajo se evaluó específicamente la eficacia de estos fármacos en formulación intramuscular en el tratamiento de la agitación en pacientes con diagnóstico de TLP. Hasta la fecha, no existe ningún estudio previo en la literatura que estudie el posible uso de los nuevos antipsicóticos de formulación intramuscular en el TLP. Dada la frecuencia con la que presentan episodios de agitación, el riesgo de desinhibición conductual y empeoramiento con benzodiazepinas, la mala tolerancia a los efectos adversos de los neurolepticos clásicos y, en ocasiones, la negativa a la ingesta oral de fármacos, los antipsicóticos atípicos intramusculares serían fármacos a priori muy útiles para estos pacientes (Currier 2000; APA, 2001; Cowdry y Gardner 1998).

Aunque se trata de un estudio abierto y no controlado, según los resultados obtenidos, 10 mg de olanzapina o 20 mg de ziprasidona intramuscular son tan efectivos y seguros para tratar pacientes agitados con TLP como para tratar pacientes psicóticos. Además, el efecto de sedación es más rápido en los pacientes con TLP que en los pacientes del grupo control ya que se observan diferencias significativas entre ambos grupos a la hora post-tratamiento (Gráfico 9). Los antipsicóticos atípicos intramusculares presentaron un buen perfil de tolerancia y no se observaron efectos adversos relevantes. A partir de estos resultados, poste-

DISCUSIÓN

Gráfico 9: Cambios en la escala PANSS-EC durante las 6 horas de duración del estudio número 4.



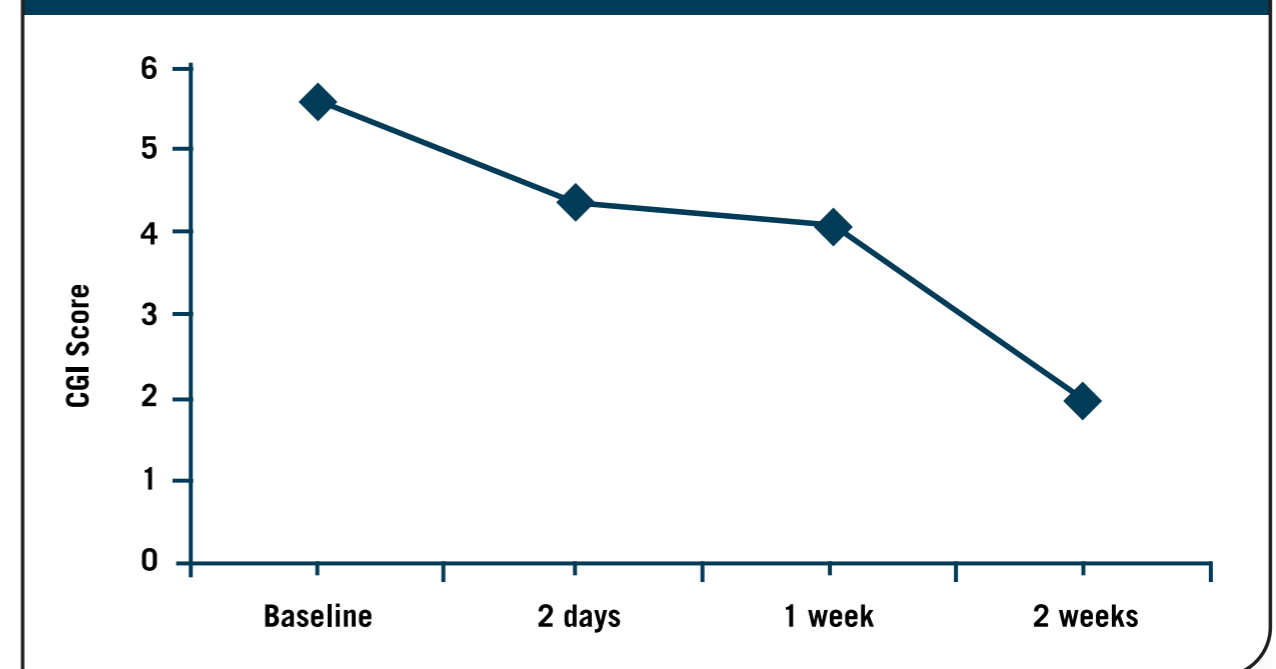
riormente *Damsa et al. (2007)* realizaron un estudio abierto similar con 25 pacientes con TLP agitados tratados con 10 mg de olanzapina intramuscular confirmando los resultados en cuanto a eficiencia, tolerancia y rapidez de acción.

En la misma línea de investigación, el quinto estudio tenía como objetivo evaluar la efectividad de los antipsicóticos atípicos, concretamente ziprasidona, en el tratamiento de pacientes con TLP que acudían a urgencias en situación de crisis. En la literatura existen estudios con antipsicóticos atípicos, principalmente clozapina y olanzapina, que señalan su eficacia en pacientes con TLP aunque sin estar en crisis (*Frankenburg y Zanarini, 1993; Zanarini et al., 2001; Bogenschutz y Nurnberg, 2004; Zanarini et al., 2004b; Soler et al., 2005*). Sin embargo, no existe ningún estudio previo con ziprasidona. Se trata de un nuevo fármaco antipsicótico con acción farmacológica antagonista sobre receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y adrenérgicos que, además, tiene un efecto agonista potente en los receptores 5-HT_{1A} que provoca una inhibición moderada de la recaptación de serotonina y norepinefrina similar al efecto de los antidepresivos tricíclicos (*Tandom, 2004;*

Keck et al., 1998). Su posible efecto antipsicótico, antidepresivo y ansiolítico le hace idóneo para tratar pacientes con TLP. Estudios realizados con pacientes con psicosis, señalan un favorable perfil de eficacia y tolerancia con escaso riesgo de inducir efectos extrapiramidales (*Tandom, 2004; Keck et al., 1998*). Además, ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes agitados y un efecto ansiolítico similar al diazepam ante situaciones de ansiedad (*Brook et al., 2000; Wilner et al., 2002*).

Según los resultados del estudio, ziprasidona resulta ser efectivo observándose una mejoría rápida y global en la mayoría de los síntomas (*Gráfico 10*). Aunque se trata de un estudio abierto y sin grupo control, refleja su utilidad en el tratamiento de la disregulación emocional e impulsividad, disfunciones características en los pacientes con TLP en crisis. Estos resultados sugieren que podría ser una alternativa terapéutica muy útil en urgencias ya que un tratamiento farmacológico rápido y eficaz puede evitar una escalada del empeoramiento clínico y, a la vez, evitar hospitalizaciones contraproducentes.

Gráfico 10: Cambios en la escala ICG durante las dos semanas de duración del estudio número 5.



DISCUSIÓN

Ziprasidona, con una dosis media de 102,7 mg/d, presenta un aceptable perfil de seguridad con escasos efectos secundarios. Este perfil es de vital importancia dado que los pacientes con TLP se caracterizan por una mala tolerancia a los efectos adversos, mal cumplimiento y elevadas tasas de abandono del tratamiento farmacológico (APA, 2001). En este estudio los pacientes muestran un buen nivel de adherencia ya que el 75% finaliza el estudio de 2 semanas de duración.

Se trata del primer estudio en la literatura médica que investiga la posible utilidad de la ziprasidona en el tratamiento del TLP. Sin embargo, hay que tener en cuenta como limitaciones más importantes que es un estudio no controlado, abierto y con una duración de sólo 2 semanas. La muestra de 12 pacientes era insuficiente y, además, estaban en tratamiento con otros psicofármacos (75% con antidepresivos y ansiolíticos). No obstante, se señala por primera vez un posible efecto terapéutico de este fármaco, una buena tolerancia y un rango de dosis aproximado necesario para futuros ensayos clínicos controlados.

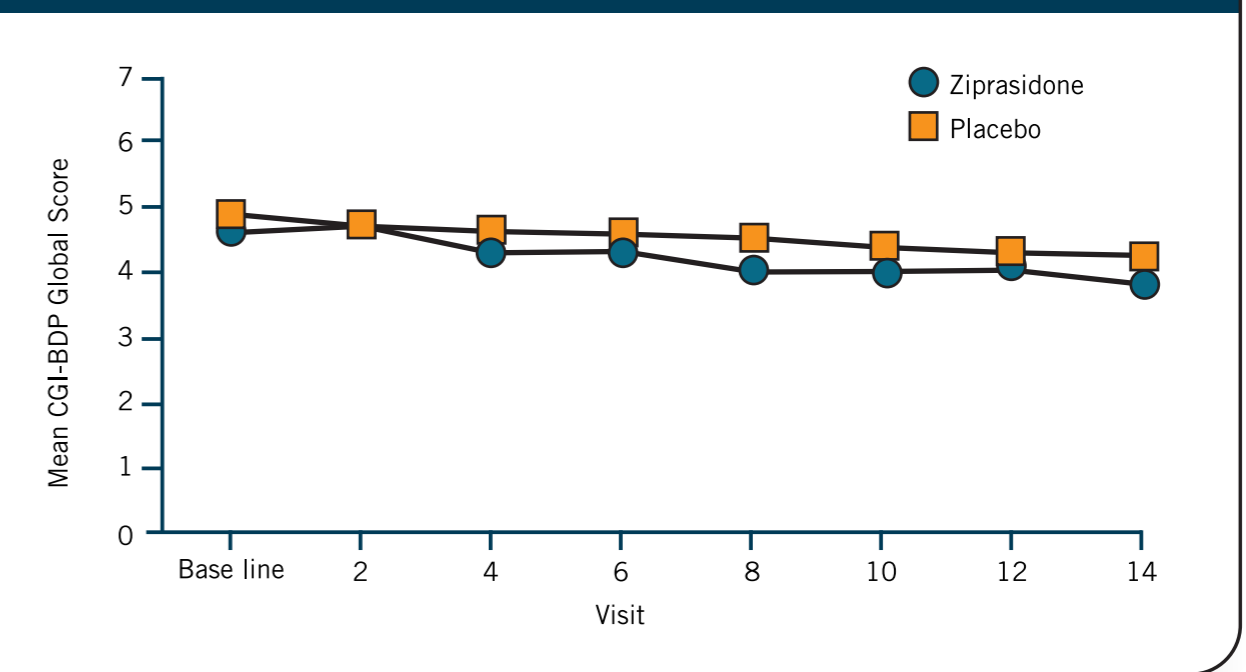
Ante las evidencias de eficacia en los estudios naturalísticos y en los ensayos previos no controlados a corto plazo, se inició el diseño de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para obtener un mayor grado de evidencia científica. El objetivo era evaluar la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TLP ambulatorios.

En primer lugar, se realizó un ensayo clínico controlado con olanzapina que se muestra en el Anexo 3 de la Tesis (Soler et al., 2005). Los resultados de este estudio coinciden con otros trabajos previos que señalan que la olanzapina era más eficaz que placebo para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TLP (Zanarini et al., 2001; Bogenschutz y Nurnberg, 2004; Zanarini et al., 2004b). En un estudio de 12 semanas de duración, la olanzapina no muestra una mejoría global según la escala ICG pero sí se observa una eficacia estadísticamente significativa mayor en la clínica depresiva, ansiosa y en las conductas impulsivas. Una novedad de este estudio es la elevada tasa de retención en el estudio del 70% al combinar el ensayo farmacológico con una intervención psicoterapéutica específica y reglada para el TLP.

A partir de los estudios en urgencias y los resultados del trabajo con olanzapina en pacientes ambulatorios, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo con el

objetivo de evaluar la eficacia de la ziprasidona en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TLP. Los resultados de este estudio no muestran diferencias significativas entre ziprasidona y placebo ya que la eficacia fue similar tanto en el funcionamiento global como en los síntomas afectivos, ansiosos o impulsivos. Por lo tanto, los resultados negativos obtenidos en este sexto trabajo, sugieren que si bien ziprasidona puede ser un fármaco útil en el tratamiento a corto plazo y en situaciones agudas no resulta ser un fármaco útil en el tratamiento de mantenimiento a medio o largo plazo (Gráfico 11).

Gráfico 11: Diferencias entre ziprasidona y placebo en la escala CGI-BPD durante las 12 semanas de duración del estudio número 6.



Otra posible explicación a la falta de eficacia de la ziprasidona podría ser que en este estudio se utilizan dosis insuficientes (84,1 mg/d de media) y con una dosis de inicio baja de 40 mg/d. En el estudio de urgencias con pacientes en crisis, la dosis media fue de 102,7 mg/d y la dosis inicial fue mayor ya que era flexible a decisión del clínico. Estudios previos con pacientes psicóticos mostraron que iniciar el tratamiento con dosis altas de 120 mg/d provocaba una eficacia mayor y mejoraba la adherencia al tratamiento (Mullins et al.,



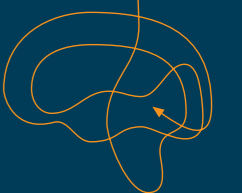
DISCUSIÓN

2006). Además, en el estudio, aunque se realiza psicoterapia grupal inespecífica para mejorar la tasa de adherencia, la mitad de los pacientes no lo finaliza y la mayoría abandona durante las primeras semanas del estudio. La alta tasa de abandonos en fases iniciales pudo enmascarar el efecto positivo del fármaco. Hay que señalar también que en el ensayo clínico previo con olanzapina se utilizó una intervención psicoterapéutica dialéctica-conductual grupal específica para el TLP logrando obtener una tasa de adherencia considerablemente mayor.

Por otra parte, ziprasidona es un fármaco seguro, se detectan escasos efectos adversos y únicamente se objetiva hiperprolactinemia que no fue clínicamente significativa en dos pacientes. Ziprasidona no se asocia con cambios significativos en el electrocardiograma, efectos extrapiramidales ni aumento de peso.

Según los resultados de los dos últimos trabajos, se aprecian diferencias en la eficacia entre olanzapina y ziprasidona en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con TLP. Mientras que sí se observaron mejorías significativas con olanzapina en algunas áreas como la clínica afectiva, ansiosa y la impulsividad, con ziprasidona no se observaron mejorías en ninguna de las áreas estudiadas. También se podría valorar la posibilidad de que algunos antipsicóticos como la ziprasidona sean eficaces en el tratamiento agudo y otros, como la olanzapina, en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

CONCLUSIONES





CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes con TLP son usuarios frecuentes de los Servicios de Urgencias Psiquiátricas. Comparado con los pacientes sin TLP, son más jóvenes, con mayor frecuencia mujeres y la mayoría realizan seguimiento ambulatorio. Presentan más problemas de consumo de tóxicos, tienen mayor gravedad clínica y social destacando un elevado riesgo de suicidio y de peligro hacia los demás, más problemas laborales y familiares.
2. Sólo el 11% de los pacientes con TLP son hospitalizados. Los factores que condicionan la decisión de hospitalizar son: elevado riesgo de suicidio, incapacidad para el autocuidado, mal cumplimiento del tratamiento, severidad de los síntomas y riesgo de peligro para los demás.
3. El 18% de los pacientes con TLP visitados en urgencias inician tratamiento con antipsicóticos, los factores que influyeron en su prescripción son: ser varón, elevado peligro para los demás y clínica psicótica como motivo de consulta. El 21% inician tratamiento con benzodicepinas, los factores asociados son: ansiedad como motivo de consulta, no presentar problemas médicos, ni consumo de tóxicos o dificultades con el autocuidado.
4. Los pacientes inmigrantes visitados en urgencias se diagnostican con menor frecuencia de TLP que los pacientes autóctonos. Los pacientes inmigrantes de países occidentales y Sudamérica presentan un porcentaje de TLP más similar al de la población autóctona, los pacientes de países subsaharianos o asiáticos tienen porcentajes significativamente menores.
5. El 24% de los pacientes agitados visitados en Urgencias psiquiátricas presentan un diagnóstico de trastorno de la personalidad. Se observa una elevada preferencia por los antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agitación en la práctica clínica.



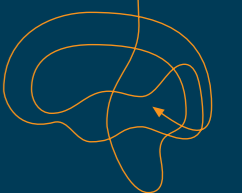
CONCLUSIONES

6. Los antipsicóticos atípicos olanzapina y ziprasidona por vía intramuscular son efectivos, seguros y rápidos en el tratamiento de pacientes con TLP que acuden a Urgencias por agitación psicomotriz.

7. Ziprasidona resulta útil y segura en el tratamiento de pacientes con TLP que acuden a urgencias en situación de crisis.

8. La ziprasidona no es un fármaco eficaz en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con TLP en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo.

BIBLIOGRAFÍA





BIBLIOGRAFÍA

A

Adityanjee MD, Schulz SC, Amawi L, Sultan B, Medarametia M, Tu Z. Efficacy and safety of quetiapine in borderline personality disorder. *Schizophr Res* 2003; 60 (suppl 1): 270.

Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal TL, Khani MK. Cyclothymic disorder: Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 1227-1233.

Alarcon RD, Foulks EF, Vakkur M. Personality disorders and culture: clinical and conceptual interactions. New York: Wiley, 1998.

Allen MH. Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 14):11-20.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (3ª Ed). Washington, DC. American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders (4ª Ed). Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994.

American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (Suppl 10): 1-52.

B

Baleyrier B, Damsa C, Schutzbach C, Stauffer O. Comparison between Swiss and foreign patients characteristics at the psychiatric emergencies department and the predictive factors of their management strategies. *Encephale* 2003; 29: 205-212.

Barrachina J, Pérez V. Semiología clínica. El problema de la comorbilidad. En: Szerman N, Peris MD, editores. Trastorno borderline de personalidad. Madrid, Entheos, 2004.

Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, et al. Validación de la versión española de la Diagnostic Interview for Borderlines Revised (DIB-R). *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32 (5): 293-298.

Bateman A, Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (10): 1563-1569.

Bateman A, Fonagy P. Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: An 18-month follow-up. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 36-42.

Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997; 15 (4): 335-340.

Bender DS, Skodol AE, Pagano ME, Dyck IR, Grilo CM, Shea MT, et al. Prospective assessment of treatment use by patients with personality disorders. *Psychiatric Serv* 2006; 57: 254-257.

Benedetti F, Sforzini 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: 103-107.

Binks CS, Fenton M, McCarthy L, Lee T, Adams CE, Duggan C. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. N°.: CD005653. DOI: 10.1002/14651858.CD005653

Bogenschutz MP, Nurnberg G. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (1): 104-109.

Brinkley J, Beitman D, Friedel R. Low dose neuroleptic regimens in the treatment of borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 319-326.

Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Ziprasidone I.M. Study Group. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (12): 933-941.

Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, et al: Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 741-746.

BIBLIOGRAFÍA

Burnam MA, Hough RL, Karno M, Escobar JL, Telles CA. Acculturation and lifetime prevalence of psychiatric disorders among Mexican Americans in Los Angeles. *J Health Soc Behav* 1987; 28: 89-102.

C

Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 12-24.

Catarineu S, Gili M. Modelos psicológicos y psicobiológicos de la personalidad. En: Bernardo M, Roca M, editores. *Trastornos de la Personalidad*. Barcelona: Masson, 1998.

Chengappa KNR, Ebeling T, Kang JS, Levine J, Parepally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 477-484.

Citrome L, Volavka J. Violent patients in the emergency setting. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22(4): 789-801.

Claridge G. *Origins of mental illness*. New York: Blackwell, 1985.

Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (suppl): 52-62.

Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587-599.

Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1081-1088.

Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1843-1848.

Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-119.

Currier GW. Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 14): 21-26.

Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Standard therapies for acute agitation. *J Emerg Med* 2004a; 27(Suppl): 9-12.

Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Intramuscular antipsychotics: clinical experience review. *J Emerg Med* 2004b; 27(Suppl):S3-4.

Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, et al. Future directions in research. *J Emerg Med* 2004c; 27(Suppl): S27-29.

D

Damsa C, Adam E, De Gregorio F, Cailhol L, Lejeune J, Lazignac C, et al. Intramuscular olanzapine in patients with borderline personality disorder: an observational study in an emergency room. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 51-53.

Dawson D, MacMillan HL. *Relationship management of the borderline patient: From understanding to treatment*. New York: Brunner/Mazel, 1993.

De la Fuente J, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 479-486.

Díaz-Marsá M, Bedmar M, Carreño C, Carrasco JL: Modelos biológicos de los trastornos de la personalidad. En: Szerman N, Peris MD, editores. *Trastorno borderline de personalidad*. Madrid, Entheos, 2004.

Díaz-Marsá M, Galina M, Montes A, Fernández R, Arza R, López-Ibor J, Carrasco JL. Long-acting injectable risperidone in treatment resistant borderline personality disorder. A small series report. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 2:70-74.

E

Eichelman B: Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. In Meltzer HY: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1987.

Eysenck HJ. *A model for personality*. New York: Springer-Verlag, 1981.

F

Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 494-507.

Fossati A, Madeddu F, Maffei C. Borderline Personality Disorder and childhood sexual abuse: a meta-analytic study. *J Person Disord* 1999; 13: 268-280.

Frankenburg F, Zanarini MC. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 402-405.

Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 442-446.

Frosch J. The psychotic character. *Psychiatric Quarterly* 1964; 38: 81-96.

G

Gastó C, Vallejo J. *Biología de los trastornos afectivos: Ansiedad y Depresión*. Vallejo J. y Gastó C. eds. Salvat: Barcelona, 1990.

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: 680-686.

Goyer PF, Konicki PE, Cchulz SC. Brain Imaging in personality disorders. En: *Biology and Neurobehavioral Studies of Borderline Personality Disorder*. Silk KR ed. *American Psychiatric Press*: Washington DC, 1994, 109-126.

Gunderson JG, Singer MT. Defining borderline patients: an overview. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1-10.

Gunderson JG, Kolb JE, Austin V. The diagnostic interview for borderline patients. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 896-903.

H

Harkness JA, Van de Vijver FJR, Mohler PP. *Cross-cultural survey methods*. Hoboken, NJ: Wiley, 2003.

Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: An experimental approach to behavior change*. New York: Guilford Press 1999.

Hilger E, Barnas C, Kasper S. Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003 Jan;4(1): 42-44.

Hoch PH, Polatin P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 1949; 23: 248-276

Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock C, Grossman R, Siever L, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 199-203.

Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in Cluster B personality disorder. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 1186-1197.

K

Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 137-141.

Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 676-680.

Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140(2): 173-184.

Kellner CH, Post RM, Putnam F, Cowdry R, Gardner D, Kling MA, et al. Intravenous procaine as a probe of limbic system activity in psychiatric patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1107-1126.

BIBLIOGRAFÍA

Kernberg OF. Borderline personality organization. *J Am Psychoanalytic Association* 1967; 15: 641-685.

Koons CR, Robins CJ, Bishop GK, Morse JQ, Tweed JL, Lynch TR, et al. Efficacy of dialectical behavior therapy in women veterans with borderline personality disorder. *Behavior therapy* 2001; 32: 371-390.

Kroll L. PTSD / Borderlines in therapy. New York: Norton, 1993.

Kutcher S, Papatheodorou G, Reiter S. The successful pharmacologic treatment of adolescent and young adults with borderline personality disorder: A preliminary open trial of flupenthixol. *J Psychiatr Neurosci* 1995; 20 (2): 113-118.

L

Leone NF. Response of Borderline Patients to loxapine and chlorpromazine. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 148-150.

Levine E, Litto W, Jacobs B. Activity of cat locus ceruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. *Brain Res* 1990; 531: 189-195.

Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; 364: 453-461.

Linehan MM, Armstrong HE, Suarez A, Allmon D, Heard HL. Cognitive-Behavioral Treatment of Chronically Parasuicidal Borderline Patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(12): 1060-1064.

Linehan MM. Cognitive-Behavioral treatment of borderline personality disorder. New York NY. Guilford Press, 1993.

Linehan MM, Schmidt H, Dimeff LA, Craft JC, Kanter J, Comtois KA. Dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder and drug-dependence. *Am J Addict* 1999; 8(4): 279-292.

Links P. Lithium therapy for borderline patients. *J Pers Disord* 1990; 4:173-181.

Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(1): 61-66.

Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration International Pilot Study of Personality Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 215-224.

M

Malagón A, Pascual JC, Ginés JM, Navinés R, Gurrea A, Arcega JM, et al. Poblaciones especiales en urgencias de psiquiatría: inmigrantes y homeless. Ponencia en XII Avances en Psiquiatría. Tossa, Junio 2007.

Markovitz PJ, Calabrese JR, Schultz SC, Meltzer HY. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1064-1067.

Markovitz PJ, Wagner SC. An open trial of venlafaxine in borderline personality disorder. Presented at the 35 th annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit; Orlando, 1995.

McCloskey MS, Phan KL, Coccaro EF. Neuroimaging and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7: 65-72.

McGlashnan TH. The Chestnut Lodge follow-up study, III: long-term outcome of borderline personalities. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 2-30.

Melendo JJ. El terapeuta y el paciente borderline. En: Szerman N, Peris MD, editores. Trastorno borderline de personalidad. Madrid, Entheos, 2004.

Mellsop G, Varghese F, Joshua S, Hicks A. The reliability of Axis II of DSM-III. *Am J Psychiatry*, 1982; 139: 1360-1361.

Millon T. Sociocultural conceptions of the borderline personality. *Psychiatr Clin N Am* 2000; 23: 123-136.

Millon T, Davis R. Trastornos de la personalidad en la vida moderna. Barcelona: Masson, 2001: 437-476.

Molina R, Rubio V, Pérez A, Carrasco JL. Trastorno Límite de la Personalidad. In: Roca M, coordinador. Trastornos de la personalidad. Barcelona: Ars Médica, 2004.

Montgomery AS, Montgomery D. Pharmacological prevention of suicide behavior. *J Affective Disord* 1982; 4: 291-298.

Mullins CD, Shaya FT, Zito JM, Obeidat N, Naradzy J, Harrison DJ. Effect of initial ziprasidone dose on treatment persistence in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83: 277-284.

N

New As, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, et al. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jul;32(7): 1629-1640.

Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(11): 1515-1519.

Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Muehlbacher M, Tritt K, et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 1; 57(5): 495-499.

Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa F, Bachler E, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 833-838.

Nickel MK, Loew TH, Gil FP. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology* 2007; 191: 1023-1026.

O

Ødegaard O. Emigration and insanity. A study of mental disease among Norwegian-born population in Minnesota. *Acta Psych Neurol Scandinavica* 1932; 4: 1-206.

Oldham J.M: Guideline Watch: Practice Guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2005.

OMS, Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Meditor, 1992.

P

Paris J, Brown R, Nowlis D. Long-term follow-up of borderline patients in general hospital. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 530-535.

Paris J. Cultural factors in the emergence of borderline pathology. *Psychiatry* 1996a; 59: 185-192.

Paris J. Social factors in the personality disorders: a biopsychosocial approach to etiology and treatment. Cambridge: Cambridge University Press. 1996b.

Paris J. Long-term outcome of personality disorders. En: Personality Disorders over time. Paris J, ed. Am Psychiatric Press: Washington, 2003.

Paris J: Is hospitalization useful for suicidal patients with borderline personality disorder?. *J Personality Disorders* 2004; 18: 240-247.

Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 158-163.

Pérez V, Barrachina J, Soler J, Pascual J.C, Campins MJ, Puigdemont D, et al. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensible to detect changes. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35: 229-235.

Peris MD, Pascual JC: Tratamientos biológicos. En: Szerman N, Peris MD, editores. Trastorno borderline de personalidad. Madrid, Entheos, 2004.

BIBLIOGRAFÍA

- Perry JC, Klerman GL. The borderline patient. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 141-150.
- Perry JC, Herman JL. Trauma and defenses in the etiology of borderline personality disorder. En Paris J, editor. *Borderline Personality Disorder. Etiology and treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1993.
- 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* 1998; 51: 333-343.
- Plakun EM, Burkhardt PE, Muller JP. 14-year follow-up of borderline and schizotypal personality disorder. *Compr Psychiatry* 1985; 27: 443-455.
- Pope HG, Jonas JM, Hudson JL, Cohen BM, Gunderson JG. The validity of the DSM-III borderline personality disorder: A phenomenologic, family history, treatment, and long-term follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 23-30.
- R**
- Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L. Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 495-508.
- Rifkin A, Karajgi B, Dicker R, Perl E, Boppana V, Hasan N, et al. Lithium treatment of conduct disorders in adolescents. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 554-555.
- Rinne T, Van den Brink W, Wouters L, Van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2048-2054.
- Riso LP, Klein DN, Anderson RL, Oumette PC. A family study of outpatients with borderline personality disorder and no history of mood disorder. *J Personal Disord* 2000; 14: 208-217.
- Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 241-244.
- Ros S, Arranz B, Casanova N, Peris MD. Conductas suicidas y parasuicidas. En: Szerman N, Peris MD, ed. *Trastorno borderline de personalidad*. Madrid, Entheos, 2004.
- S**
- Salzmann C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 23-25.
- Sansone RA, Rytwinski D, Gaither GA. Borderline personality and psychotropic medication prescription in an outpatient psychiatry clinic. *Compr Psychiatry* 2003; 44: 454-458.
- Schulz SC, Cornelius J, Schulz PM, Soloff PH. The amphetamine test in patients with borderline disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 809-814.
- Schulz SC, Camlin KL, Berry S, Friedman L. Risperidone for borderline personality disorder: a double blind study, in Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Nashville, Tenn, ACNP, 1999.
- Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1429-1435.
- Seive WH, Tyrer P, Johnson T. Change in Personality Status in neurotic disorders. *Lancet* 2002; 359: 2253-2254.
- Serban G, Siegel S. Response of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1455-1458.
- Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1409-1413.
- Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, et al. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1832-1841.
- Simpson EB, Yen S, Costello E, Rosen K, Begin A, Pistorello J, et al. Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(3): 379-385.
- Skodol AE, Siever LJ, Livesley J, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The Borderline Diagnosis II: Biology, Genetics and Clinical Course. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 951-963.
- Spitzer RL, Williams J, Gibbon BW, First MB. Structured Interview for DSM-III-R (SCID-II). Washington DC: American Psychiatric Press, 1990.
- Soler J, Campins MJ, Pérez V, Puigdemont D, Pérez-Blanco F, Alvarez E. Olanzapina y terapia grupal cognitivo-conductual en el trastorno límite de la personalidad. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29 (2): 85-90.
- Soler J, Campins MJ. Tratamiento cognitivo-conductual: terapia dialéctica-conductual. En: Szerman N, Peris MD, editores. *Trastorno borderline de personalidad*. Madrid, Entheos, 2004.
- Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, Pérez V: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Borderline Personality Disorder: Olanzapine Plus Dialectical Behavior Therapy. *Am J psychiatry* 2005; 162: 1221-1224.
- Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Cornelius JR, Herring J, et al. Amitriptyline vs haloperidol in borderlines: Final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (4): 238-246.
- 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: 377-385.
- Soloff PH, Lis JA, Kelly R, Cornelius J, Ulrich R. Risk factors for suicidal behaviour in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1306-1326.
- Soloff PH: Psychopharmacology of Borderline Personality Disorders. The psychiatric clinics of North America, 2000.
- Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, Mohammed NI, Hollander E. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 506-510.
- Stern A. Psychoanalytic investigation of and therapy in the border line group of neuroses. *Psychoanalytic Quarterly* 1938; 7: 467-489.
- Stone MH. The course of borderline personality disorder. Review in Psychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press, 1998.
- Swartz M, Blazer D, George L, Winfield I. Estimating the prevalence of borderline personality disorder in the community. *J Person Disord* 1990; 4: 257-272.
- T**
- Takeuchi DT, Chung RC, Lin KM, Shen H, Kurasaki K, Chun CA, et al. Lifetime and twelve-month prevalence rates of major depressive disorders and dysthymia among Chinese Americans in Los Angeles. *Am J Psychiatry* 1998; 115: 1407-1414.
- Tandon R. Introduction. Ziprasidone appears to offer important therapeutic and tolerability advantages over conventional, and some novel, antipsychotics. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (Suppl 1):1S-3S.
- Teicher M, Glod C, Aaronson S, Gunter P, Schatzberg A, Cole J. Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 535-549.
- Torgersen S. Genetics in borderline conditions. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 379:19-26.
- Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2005; 19(3): 287-291.
- Tyrer P, Merson S, Onyett S, Johnson T. The effects of personality disorder on clinical outcome, social networks and adjustment: a controlled clinical trial of psychiatric emergencies. *Psychol Med* 1994; 24: 731-740.



BIBLIOGRAFÍA

V

Van den Eyde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O, et al. Efficacy of Quetiapine for Impulsivity and Affective Symptoms in Borderline Personality Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 147-155.

Van de Vijver F, Leung K. Methods and data analysis for cross-cultural research. Thousand Oaks CA: Sage, 1997.

Vega WA, Kolody B, Aguilar-Gaxiola S, Alderete E, Catalano R, Caraveo-Anduaga J. Lifetime prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders among urban and rural Mexican-Americans in California. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 771-778.

Verheul R, Van Den Bosch LM, Koeter MW, De Ridder MA, Stijnen T, Van Den Brink W. Dialectical behaviour therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomised clinical trial in The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2003;182: 135-140.

Villeneuve E, Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: Impulsivity as main target. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1298-1303.

W

Warner MD, Peabody CE. Reliability of diagnoses made by psychiatric residents in a general emergency department. *Psychiatric Serv* 1995; 46: 1284-1286.

Widiger TA, Weisman MM. Epidemiology of borderline personality disorder. *Hosp Comm Psychiatry* 1991; 42: 1015-1021.

Wilcox JA. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 33-37.

Wilner KD, Anziano RJ, Johnson AC, Miceli JJ, Fricke JR, Titus CK. The anxiolytic effect of the novel antipsychotic ziprasidone compared with diazepam in subjects anxious before dental surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(2): 206-210.

Z

Zanarini MC, Gunderson J, Frankenburg F, Chauncey D. The Revised Diagnostic Interview for Borderlines: Discriminating BPD for other Axis II disorders. *J Person Disord* 1989; 3: 10-18.

Zanarini MC. Borderline personality as an impulse spectrum disorder. In: Paris J, editor. Borderline personality disorder: etiology and treatment. Washington: American Psychiatric Association Press, 1993.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, et al. Axis I Comorbidity for Borderline Personality Disorder. *Am. J Psychiatry* 1998a; 155(12): 1733-1739.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, et al. Axis II Comorbidity for Borderline Personality Disorder. *Comp Psychiatry* 1998b; 39(5): 296-302.

Zanarini MC, Frankenburg MD. Olanzapine treatment of female Borderline Personality Disorder patients: A double-blind, Placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 849-854.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160,2: 274-283.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR. Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *J Clin Psychiatry* 2004a; 65: 28-36.

Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, an olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004b; 65: 903-907.

Zilboorg G. Ambulatory schizophrenia. *Psychiatry* 1941; 4: 149-155.

ANEXOS



ANEXO 1

ORIGINALES

Validación de la versión española de la *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised* (DIB-R)

J. Barrachina, J. Soler, M. J. Campins, A. Tejero, J. C. Pascual, E. Álvarez, M. C. Zanarini y V. Pérez Sola

Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Validation of a Spanish version of the *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised* (DIB-R)**Resumen**

Introducción. El trastorno límite de la personalidad (TLP) es el trastorno del Eje II más estudiado en la actualidad; sin embargo, no existen versiones españolas de entrevistas específicas. La *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised* (DIB-R) es una entrevista semiestructurada que permite determinar tanto el diagnóstico como la severidad clínica de pacientes con TLP. El objetivo del presente estudio es la validación de la DIB-R para su uso en población de habla española.

Método. Las características psicométricas de la versión española de la DIB-R fueron evaluadas en una muestra de 156 sujetos con orientación diagnóstica de TLP; 29 hombres y 127 mujeres con una edad media de 27,6 años (desviación estándar: 6,5; rango: 18-45). La adaptación española de la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders* (SCID-II) se utilizó como «patrón oro».

Resultados. La DIB-R mostró una buena consistencia interna global (alfa de Cronbach de 0,89) y una alta fiabilidad entre evaluadores (coeficiente de correlación intraclass de 0,94). Utilizando un análisis de regresión logística se estableció como punto de corte diagnóstico los valores iguales o superiores a 6, con una elevada sensibilidad (0,81), especificidad (0,94) y con una moderada convergencia diagnóstica con la SCID-II (kappa de 0,59).

Conclusiones. La versión española de la DIB-R mostró unas propiedades psicométricas comparables a las del instrumento original y puede resultar útil para determinar tanto la presencia como la gravedad del TLP.

Palabras clave: Trastorno límite de la personalidad.

Diagnostic Interview for Borderlines-Revised. Entrevista semiestructurada. Validación.

Summary

Introduction. Borderline Personality Disorder (BPD) is the most studied Axis II disorders. However, there are no Spanish versions of specific interviews. The *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised* (DIB-R) is a semi-structured interview used to determine the diagnosis and severity of BPD patients. The aim of this study was to validate the DIB-R for use in a Spanish-speaking sample.

Method. The psychometric characteristics of the DIB-R Spanish version were assessed in a sample of 156 patients with the possible diagnosis of borderline personality disorder. There were 29 men and 127 women with a mean age of 27.6 years (SD: 6.5; range: 18-45). The Spanish adaptation of the *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders* (SCID-II) was used as gold standard.

Results. The DIB-R showed good total internal consistency (Cronbach's alpha: 0.89) and high inter-rater reliability (within-class correlation: 0.94). Using logistic regression analysis the best cut-off was judged to be 6 or more, obtaining high sensitivity (0.81), specificity (0.94) and moderate convergent validity of the diagnosis with the SCID-II (kappa: 0.59).

Conclusions. The Spanish version of the DIB-R showed psychometric characteristics similar to those in the original interview and may be useful to determine BPD presence and severity.

Key words: Borderline personality disorder. *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised. Semistructured interview. Validation.*

INTRODUCCIÓN

El trastorno límite de la personalidad (TLP) genera en la actualidad un gran interés en la investigación clínica debido, entre otras razones, a su prevalencia, a la elevada comorbilidad y a las nuevas opciones terapéuticas dispo-

nibles¹. El aumento de trabajos centrados en los trastornos de personalidad, y especialmente en el TLP, ha surgido paralelamente al desarrollo de diversas entrevistas semiestructuradas para su evaluación².

En los trastornos del Eje I existe un amplio consenso en las características clínicas y formas de evaluación. En cambio, los diagnósticos del Eje II provocan discusión y escepticismo, llegándose a dudar de su propia existencia³. Concretamente el concepto «límite» ha suscitado confusión y la aparición de diferentes visiones de un mismo trastorno. Consecuentemente existen diferentes formas de evaluarlo, pudiéndose obtener distintos diagnósticos en función del instrumento utilizado^{4,5}.

Correspondencia:

Victor Pérez
Servicio de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Sant Antoni Maria Claret, 167
08025 Barcelona
Correo electrónico: vperez@hsp.santpau.es



ANEXO 1

Barrachina J, et al. VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA *DIAGNOSTIC INTERVIEW FOR BORDERLINES-REVISED* (DIB-R)

Barrachina J, et al. VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA *DIAGNOSTIC INTERVIEW FOR BORDERLINES-REVISED* (DIB-R)

La heterogeneidad clínica del TLP, la frecuente comorbilidad con otros trastornos de la personalidad y la aparición periódica de patología del Eje I contribuyen a la dificultad para establecer un diagnóstico fiable. La utilización de entrevistas semiestructuradas específicas permite aumentar la fiabilidad diagnóstica al focalizarse solamente en un trastorno, con lo que se consigue una exploración más detallada y precisa⁷.

La *Diagnostic Interview for Borderlines* (DIB) fue elaborada en la década de 1970 para «conseguir fiabilidad diagnóstica en el caso específico de los pacientes límites⁷. Evalúa cinco ámbitos de contenido propios del TLP según la concepción del autor: adaptación social, patrones de acción impulsivos, afectos, psicosis y relaciones interpersonales. Permite además determinar la gravedad del trastorno en una escala de 0-10.

A pesar de sus adecuadas características psicométricas^{8,9}, algunos autores señalaron la escasa validez discriminante respecto a otros trastornos del Eje II y un discreto solapamiento con diagnósticos obtenidos mediante entrevistas basadas en criterios DSM^{10,11}. Con el fin de corregir estas limitaciones, en 1989 aparece una versión revisada de la entrevista, la *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised* (DIB-R)¹².

En la DIB-R se reduce el número de ítems de 132 a 125 y se elimina un ámbito de contenido, el de adaptación social, por no ser discriminativo de otros trastornos de personalidad. La duración de la entrevista es comparable a la del instrumento original (45-60 min); se limita la exploración a los 2 años previos al momento de la entrevista y se aumenta el punto de corte para el diagnóstico de 7 a puntuaciones iguales o superiores a 8.

Los trabajos que han evaluado las propiedades psicométricas de la DIB-R obtienen una elevada sensibilidad y

especificidad, con una fiabilidad entre evaluadores del 0,85-0,94 y una fiabilidad test-retest 0,53-0,91. La DIB-R ha demostrado una mayor eficacia diagnóstica y mayor especificidad ante otros trastornos del Eje II y Eje I que la DIB original¹³⁻¹⁶. Por este motivo, la entrevista ha ido implantándose progresivamente como herramienta diagnóstica de elección en el TLP^{17,18}.

El objetivo de este estudio es la validación de la DIB-R para su uso en la investigación y el ámbito clínico en población de habla española.

MÉTODO

Metodología de adaptación

Para la obtención de la versión española de la DIB-R se siguió el procedimiento de traducción-retrotraducción¹² y la realización de estudios piloto con pacientes^{19,24}. La entrevista original fue traducida por una persona bilingüe y con experiencia clínica. Las traducciones se discutieron con uno de los investigadores hasta alcanzar un consenso. La primera versión fue nuevamente traducida al inglés por otro traductor independiente (lingüista de origen anglosajón con experiencia en la traducción de textos biomédicos). Esta versión fue enviada a la autora de la DIB-R que, tras varias correcciones, verificó la adecuación al texto original. Una descripción de las áreas, así como ejemplos de algunos ítems aparecen en la tabla 1.

Evaluadores

Tres psicólogos con experiencia en la utilización de entrevistas en el ámbito de la evaluación de la personalidad

fueron entrenados por un psicólogo experto en el uso del instrumento original. Para su formación se realizaron reuniones de discusión de la utilización de los criterios, su forma de aplicación, visionado de entrevistas y prácticas de *role-playing*.

Sujetos

La muestra estaba compuesta por 156 pacientes ambulatorios, derivados de otros servicios clínicos con orientación diagnóstica de TLP para su inclusión en un protocolo de tratamiento del trastorno²⁵. Los sujetos incluidos en el estudio debían tener edades comprendidas entre los 18 y 45 años y no debían presentar diagnóstico actual de síndrome orgánico cerebral, esquizofrenia, psicosis inducida por drogas, dependencia del alcohol u otros tóxicos, trastorno bipolar, retraso mental y episodio depresivo mayor. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Material

Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R)¹²: es una entrevista semiestructurada compuesta por 125 ítems, de los que se derivan 22 frases resumen que pueden tomar tres valores (0: no; 1: probable; 2: sí). Las frases resumen a su vez dan lugar a las 4 puntuaciones de área: cognitiva, afectos, patrones de acción impulsivos y relaciones interpersonales. Las puntuaciones de área determinan la puntuación global en una escala que oscila entre 0 y 10, siendo las puntuaciones iguales o superiores a 8 compatibles con el diagnóstico de TLP.

Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II): es una entrevista semiestructurada diagnóstica de los trastornos del Eje II. Está compuesta por series de preguntas relacionadas con los 11 posibles trastornos de la personalidad descritos por el DSM-III-R. Las puntuaciones son: 1: criterio ausente; 2: presencia del criterio dudosa; 3: criterio presente, y ? : información inadecuada. La SCID-II se ha utilizado como patrón oro por su amplia aceptación en el estudio de la personalidad y por disponer de una validación previa en población española²⁶.

Procedimiento

Durante la entrevista se realizaba la historia clínica y se recogían las variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo, estado civil y situación laboral). Posteriormente se administraban las entrevistas SCID-II y DIB-R. La duración aproximada de la evaluación completa oscilaba entre 2 y 3 h.

Para establecer la fiabilidad entre evaluadores del instrumento dos psicólogos valoraron conjuntamente a 25 pacientes. Mientras uno realizaba la entrevista, el segundo evaluaba independientemente sin participar directamen-

te en la misma. Los restantes sujetos fueron entrevistados por un solo evaluador.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 11.0. La estimación de la homogeneidad o consistencia interna de la entrevista se evaluó mediante el coeficiente alfa de Cronbach.

La validez de criterio (índice kappa), la sensibilidad y la especificidad se establecieron comparando las entrevistas DIB-R y SCID-II. La selección del punto de corte se determinó mediante las curvas operativas de rendimiento (curvas COR). Finalmente, la fiabilidad entre evaluadores se analizó utilizando el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

RESULTADOS

Un total de 156 sujetos con orientación diagnóstica de TLP fueron evaluados entre enero de 2000 y enero de 2004. Se trata de una muestra constituida por 29 hombres y 127 mujeres con una edad media de 28,1 años (desviación estándar [DE]: 6,33; rango: 19-40) y 27,5 años (DE: 6,56; rango: 18-45), respectivamente. En la tabla 2 aparecen el resto de las variables sociodemográficas.

La figura 1 muestra la comorbilidad en el Eje II de los pacientes con diagnóstico de TLP. De acuerdo con la SCID-II, los trastornos de personalidad más frecuentes en los pacientes diagnosticados de TLP son el trastorno depresivo, el trastorno paranoide, el trastorno pasivo-agresivo y el trastorno obsesivo-compulsivo. El número de diagnósticos comórbidos en la muestra de sujetos diagnosticados de TLP según la SCID-II aparece en la figura 2. Un tercio de la muestra presenta únicamente el diagnóstico de TLP; aproximadamente otro tercio un diagnóstico

TABLA 1. Ejemplos de ítems de cada área de la versión española de la DIB-R

Áreas	Ítems
Afectiva	Durante los 2 últimos años... 1... ¿Se ha sentido bastante triste o deprimido gran parte del tiempo? 13... ¿Se enfada fácilmente (estar a la «que salta», tener «prontos»)? 15... ¿Se ha sentido muy ansioso la mayor parte del tiempo? 22... ¿Muy vacío?
Cognitiva	Durante los 2 últimos años... 33... ¿Ha sentido de forma reiterada que usted no era una persona real? ¿Como si su cuerpo o una parte de él le sintiera como extraño o cambiara de tamaño o de forma? ¿Como si se viera a usted mismo a distancia? (Despersonalización) 34... ¿Ha sentido muy a menudo que las cosas que le rodeaban eran «irreales»? ¿Como si fueran extrañas o cambiaran de tamaño o forma? ¿Como si las estuviera soñando? ¿Como si una ventana estuviera allí, entre usted y el mundo? (Desrealización)
Conductas impulsivas	Durante los 2 últimos años... 65... ¿Alguna vez se ha hecho daño usted mismo deliberadamente sin la intención de suicidarse (p. ej., hacerse cortes en la piel, quemaduras, golpearse, romper ventanas de un puñetazo, golpear paredes, golpearse la cabeza)? 68... ¿Ha hecho algún intento de suicidio, por leve que sea? (Gestos suicidas/intentos)
Relaciones interpersonales	Durante los 2 últimos años... 83... ¿Ha odiado generalmente estar solo? 84... ¿A menudo ha realizado esfuerzos desesperados para evitar sentirse solo (p. ej., hablaba por teléfono durante horas en esos momentos, salía para encontrar a alguien con quien hablar)?

TABLA 2. Variables sociodemográficas

	Porcentaje (%)
Sexo	
Hombres	18,6
Mujeres	81,4
Estado civil	
Pareja estable	25,3
Soltero	5,6
Separado/divorciado	18,7
Estudios	
Primarios	25
Secundarios	45,2
Universitarios	29,9
Laboral	
Trabaja	62,8
No trabaja	37,2

ANEXO 1

Barrachina J, et al. VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA DIAGNOSTIC INTERVIEW FOR BORDERLINES-REVISED (DIB-R)

Barrachina J, et al. VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA DIAGNOSTIC INTERVIEW FOR BORDERLINES-REVISED (DIB-R)

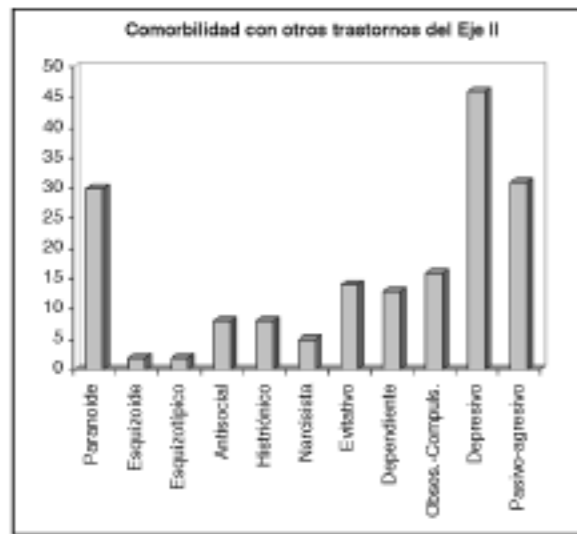


Figura 1. Número de pacientes con TLP según la entrevista SCID-II con comorbilidad con otros trastornos del Eje II.

adicional al de TLP y otro tercio dos o más diagnósticos añadidos.

Validez

La DIB-R mostró una buena consistencia interna global, con una alfa de Cronbach de 0,89. En la tabla 3 aparecen las alfas de Cronbach obtenidas en cada una de las cuatro áreas de la entrevista. Los valores obtenidos indican una adecuada homogeneidad entre los ítems de la entrevista para cada área.

Utilizando un análisis de regresión logística evaluamos la concordancia diagnóstica entre la SCID-II y la DIB-R, así co-

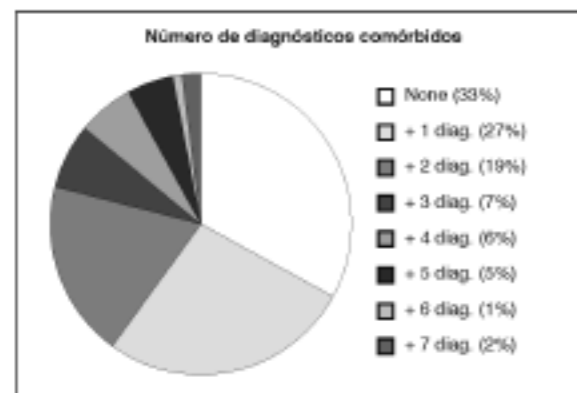


Figura 2. Número de diagnósticos comórbidos de Eje II en pacientes diagnosticados de TLP según la SCID-II.

TABLA 3. Consistencia interna de la DIB-R

Áreas	Alfa de Cronbach
Afectiva	0,74
Cognitiva	0,77
Conductas impulsivas	0,73
Relaciones interpersonales	0,74
Global	0,89

mo los puntos de corte para establecer una discriminación óptima entre los sujetos con TLP y los que no tienen este trastorno. En la figura 3 aparece la curva COR; la DIB-R mostró un buen funcionamiento global con una área bajo la curva de 0,91 ($p < 0,000$). Según nuestros resultados, el punto de corte óptimo estaría próximo a 6, ya que muestra una elevada sensibilidad (0,81) y una mayor especificidad (0,94) con una exactitud de 0,82. Con este punto de corte como criterio diagnóstico, la DIB-R obtiene una convergencia diagnóstica moderada con la SCID-II (kappa de 0,59).

Fiabilidad

El CCI obtenido en la puntuación global de la entrevista DIB-R fue de 0,94, indicando una alta fiabilidad entre evaluadores.

CONCLUSIONES

El TLP es el trastorno de personalidad más estudiado en la actualidad; sin embargo, no existen versiones españolas de entrevistas semiestructuradas específicas. La

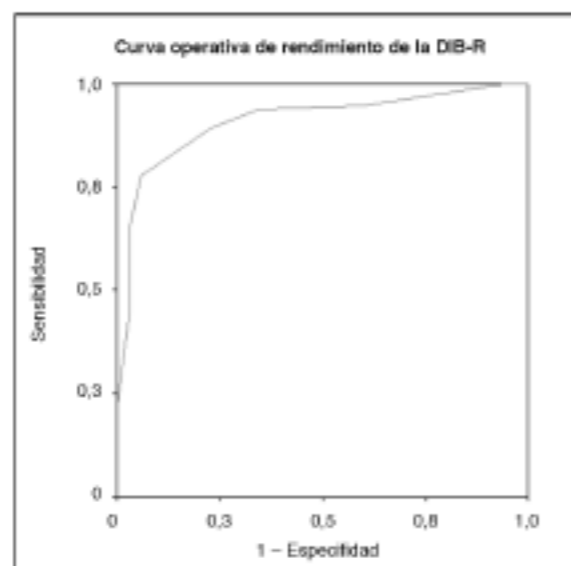


Figura 2. Análisis de regresión logística. Área bajo la curva de 0,91 ($p < 0,000$).

ausencia de herramientas psicométricas adecuadas en la investigación y la práctica clínica en los países de habla española hace que se sigan utilizando entrevistas semiestructuradas generales para los trastornos de la personalidad como la SCID-II.

El presente estudio ha permitido obtener la versión española de la DIB-R. Los resultados obtenidos muestran una alta equivalencia con los valores del instrumento original. Los índices de validez (de criterio, consistencia interna, sensibilidad y especificidad) y de fiabilidad (CCI) son comparables con los obtenidos en otros trabajos de validación del instrumento original¹⁵⁻¹⁸.

La validación al español de la DIB-R presenta una elevada consistencia interna global ($\alpha = 0,89$) y de cada una de las áreas de contenido: afecto ($\alpha = 0,74$), cognición ($\alpha = 0,77$), patrón de conductas impulsivas ($\alpha = 0,73$) y relaciones interpersonales ($\alpha = 0,74$). Esto indica una notable homogeneidad e interdependencia entre los ítems de cada subescala, así como con la entrevista de forma global.

Al comparar los diagnósticos obtenidos con la DIB-R y la SCID-II observamos que existe sólo un moderado solapamiento diagnóstico. Una posible explicación sería que ambas entrevistas parten de diferentes concepciones del trastorno. Por una parte, la DIB fue creada a partir de la visión propia de Gunderson a finales de la década de 1970. A pesar de que Gunderson también influyó en la clasificación DSM, en la que se basa la SCID-II, existen diferencias entre ambos modelos. Una segunda explicación, que a nuestro parecer resulta más probable, estaría en relación con las diferencias de sensibilidad y especificidad halladas entre ambas entrevistas. Nuestros datos señalan que obtener un diagnóstico de TLP con la DIB-R es más «exigente» y requiere una mayor severidad de la sintomatología que en el caso de la SCID-II¹⁸. Esto es congruente con el reducido número de falsos positivos y el notable número de falsos negativos que existen entre las dos. La DIB original ya mostraba una mayor especificidad (0,90) que sensibilidad (0,70) respecto a los criterios DSM-III¹². En este mismo sentido, las entrevistas generales de personalidad como la SCID-II, basadas en criterios DSM, a pesar de ser ampliamente utilizadas muestran signos de poca validez al compararse con criterios clínicos más rigurosos, y tienden a ser más sensibles que específicas en el caso del TLP²⁷. Mantener una elevada especificidad en un trastorno tan heterogéneo como el TLP resulta necesario en la investigación clínica.

El punto de corte diagnóstico original de 8 se muestra muy específico, pero poco sensible. Con puntos de corte inferiores se aumenta progresivamente la sensibilidad de la DIB-R (de 0,46 con 8 hasta 0,81 con 6) sin perder apenas especificidad (de 0,96 con 8 hasta 0,94 con 6). A partir de puntos de corte inferiores, la especificidad disminuye de forma más marcada. Puntos de corte inferiores a 8 ya han sido utilizados en otros trabajos donde se establecía el diagnóstico de TLP mediante la DIB-R (28). Según nuestros resultados el punto de corte óptimo para la utilización de esta validación de la DIB-R es de 6.

En cuanto a la fiabilidad del instrumento entre evaluadores se obtuvo una CCI de 0,94, valor que señala una

elevada concordancia entre las puntuaciones de ambos entrevistadores. Cabe señalar que el método utilizado en este trabajo, entrevistas conjuntas, tiende a aumentar el acuerdo entre evaluadores. Cuando las entrevistas se realizan por separado o por investigadores independientes se suele obtener una menor concordancia^{6,21}.

Todo ello sugiere que la versión adaptada a nuestro medio de la DIB-R es equivalente a la original y puede ser válida para su uso en investigación clínica y epidemiológica.

Limitaciones

Para poder establecer una completa equivalencia entre nuestra validación y la DIB-R original será necesario analizar otros parámetros psicométricos que el presente trabajo no ha contemplado. No se ha establecido la validez discriminante comparándose con muestras de pacientes con otros trastornos de personalidad y con sujetos controles. La capacidad para discriminar con otros trastornos fue uno de los motivos fundamentales para la revisión de la entrevista DIB original, por lo que este parámetro deberá establecerse en un futuro. Tampoco se han presentado resultados de la fiabilidad del diagnóstico en el tiempo; se deberá determinar la fiabilidad test-retest en el futuro. Al ser una entrevista de personalidad que explora los últimos 2 años de la vida del paciente se debe establecer un período de tiempo suficiente para la segunda evaluación.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio es subvencionado por el Fondo de Investigación Sanitaria con número de Referencia 03/434.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clarkin JF, Marziali E, Munroe-Blum H. Borderline personality disorder: clinical and empirical perspectives. New York: Guilford Press, 1992.
2. Zimmerman M, Mattia JI. Differences between clinical and research practices in diagnosing borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1999;156(10):1570-4.
3. Arntz A, Dietzel R, Dressen L. Assumptions in borderline personality disorder: specificity, stability and relationship with etiological factors. Behav Res Ther 1999;37:97-134.
4. Kullgren G. An empirical comparison of three different borderline concepts. Acta Psychiatr Scand 1987;76:246-55.
5. Westen D. Divergences between clinical and research methods for assessing personality disorders: implications for research and the evolution of axis II. Am J Psychiatry 1997;154:895-903.
6. Clark LA, Harrison J. Assessment Instruments. En: Livesley WJ, editor. Handbook of personality disorders. Theory, research and treatment. New York: The Guilford Press, 2001; p. 277-306.
7. Gunderson JG, Kolb JE, Austin V. The diagnostic interview for borderline patients. Am J Psychiatry 1981;138:896-903.
8. Cornell DG, Silk KR, Ludolph PS, Lohr NE. Test-retest reliability of the diagnostic interview for borderlines. Arch Gen Psychiatry 1983;40:1307-10.



ANEXO 1

Barrachina J, et al. VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA DIAGNOSTIC INTERVIEW FOR BORDERLINES-REVISED (DIB-R)

9. McGlashan TH. The borderline syndrome, II: is it a variant of schizophrenia or affective disorder? Arch Gen Psychiatry 1983;40:1311-8.

10. Frances A, Clarkin JE, Gilmore M, Hurt SW, Brown R. Reliability of criteria for borderline personality disorder: a comparison of DSM-III and the diagnostic interview for borderline patients. Am J Psychiatry 1984;141:1080-4.

11. Nelson HE, Tennen H, Tasman A, Borton M, Kubeck M, Stone M. Comparison of three systems for diagnosing borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1985;142:855-8.

12. Loranger AW, Oldham JM, Russakoff LM, Susman V. Structured interviews and borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry 1984;41:565-8.

13. Kolb J, Gunderson JG. Diagnosing borderline patients with a semi-structured interview. Arch Gen Psychiatry 1980;37:37-41.

14. Soloff PH, Ulrich RE. Diagnostic interview for borderline patients. Arch Gen Psychiatry 1981;38:686-92.

15. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. The revised diagnostic interview for borderlines: discriminating borderline personality disorders from other Axis II disorders. J Pers Dis 1989;3:10-8.

16. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. Discriminating borderline personality disorders from other Axis II disorders. Am J Psychiatry 1990;147:161-7.

17. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo E, Sichel AM, Trikha A, Levin A, et al. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1998;155:1733-9.

18. Zanarini MC, Frankenburg FR, Vujanovic AA. Inter-rater and test-retest reliability of the revised Diagnostic Interview for borderlines. J Pers Dis 2002;16:270-6.

19. Reekun R, Links PS, Milton MJ, Federov C, Patrick J. Impulsivity, defensive functioning, and borderline personality disorder. Can J Psychiatry 1996;41:81-4.

20. Ikuta N, Zanarini MC, Minakawa K, Miyake Y, Moriya N, Nishizo Maher A. Comparison of American and Japanese outpatients with borderline personality disorder. Compr Psychiatry 1994;35:382-5.

21. Silva H, Jerez S, Paredes A, Salvo J, Renteria P, Ramirez A, et al. Fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. Actas Luso Esp Neurol, Psiquiatr Cienc Afines 1997; 25:391-5.

22. Brislin R. The wording and translation of research instruments. En: Lonner WJ, Berry W, editors. Field methods in cross cultural research. Beverly Hills: Sage publications, 1986; p. 137-64.

23. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Pérez V, Pascual JC, Puigdemont D. Validación de la Diagnostic Interview for Borderlines. Resultados preliminares. Póster IV Congreso de Trastornos de la Personalidad. Bilbao, 2002.

24. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Pérez V, Pascual JC, Puigdemont D. Validation of the Diagnostic Interview for Borderlines. Preliminary results. Póster ISSP International Congress of Personality. Florence, 2005.

25. Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Álvarez E, et al. A double-blind, placebo-controlled study of borderline personality disorder: olanzapine plus dialectical behavior therapy [In press].

26. Gómez Beneyto M, Villar M, Renovell M, Pérez E, Hernández M, Leal C, et al. The diagnosis of personality disorder with a modified version of the SCID-II in a Spanish clinical sample. J Pers Dis 1994;8:104-10.

27. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey AB, Glutting BA. The face validity of the DSM-III and DSM-III-R criteria sets for borderline personality disorder. Am J Psychiatry 1991;148:870-4.

28. Hudziak JJ, Boffilli TJ, Kriesman JJ, Battaglia MM, Stranger C, Guze SB. Clinical study of relation of borderline personality disorder to Briquet's syndrome (hysteria), somatization disorder, antisocial personality disorder, and substance abuse disorders. Am J Psychiatry 1996;153: 1598-606.

29. Kaye AL, Shea TM. Personality disorders, personality traits, and defense mechanisms. En: Rush AJ, Pincus HA, First MB, editors. Handbook of psychiatric measures. Washington: American Psychiatric Press, 2000; p. 713-49.

ANEXO 2

Originales

Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

V. Pérez¹
J. Barrachina²
J. Soler¹
J. C. Pascual¹
M. J. Campins¹
D. Puigdemont¹
E. Álvarez¹

¹ Departamento de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autònoma (UAB), Barcelona.
² Hospital de Dia D'Ària, CPD-SBM

La ICG-TLP es una adaptación de la escala de Impresión Clínica Global (ICG) diseñada con el objetivo de evaluar tanto la severidad como el cambio postintervención en pacientes diagnosticados de trastorno límite de la personalidad (TLP). Está compuesta por 10 ítems que puntúan los nueve dominios psicopatológicos relevantes del TLP y una puntuación global adicional. La ICG-TLP consta de dos formatos, la ICG-TLP-S para evaluar la severidad actual y la ICG-TLP-M para evaluar la mejoría. Para establecer las propiedades psicométricas de la ICG-TLP ésta fue administrada a 78 pacientes (11 hombres y 67 mujeres) en el marco de una intervención terapéutica de 4 meses de duración. La ICG-TLP muestra buenas características de validez, fiabilidad (α de 0,85 y 0,89; CCI: 0,86 y 0,78), una adecuada sensibilidad al cambio y una estructura factorial de dos factores que explican el 67,4% de la varianza total. La ICG-TLP es una escala simple y fácil de administrar que corrige la excesiva generalización característica de su versión original y permite evaluar la severidad y el cambio en pacientes TLP.

Palabras clave:
Escala ICG, Trastorno límite de la personalidad, Cambio, Evaluación, Ensayos.
Actas Esp Psiquiatr 2007;35(4):229-235

The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensible to detect changes

The CGI-BPD scale is an adaptation of the Clinical Global Impression (CGI) scale designed to assess severity and post-intervention changes in patients with Borderline Personality Disorder (BPD). It contains 10 items that score the nine relevant psychopathological domains of BPD, plus an additional global score. The CGI-BPD has two formats, the CGI-BPD-S, to evaluate the present severity, and the CGI-BPD-I to evaluate improvement. To establish the psychometric properties of the CGI-BPD,

Correspondencia:
Victor Pérez
Departamento de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Av. Sant Antoni M.º Claret, 167
08035 Barcelona
Correo electrónico: vperez@hsp.santpau.cat

the test was administered to 78 BPD patients, 11 men and 67 women, within the framework of a 4-month therapeutic intervention. The modified scale showed good validity and reliability (α 0.85 and 0.89; CCI: 0.86 and 0.78), adequate sensitivity to change, and a two-factor structure accounting for 67.4% of total variance. While remaining simple to administer, the CGI-BPD may correct the excessive generalisation contained in its original version and is a useful tool to evaluate severity and change in BPD patients.

Key words:
Scale, CGI, Borderline personality disorder, Change, Evaluation, Trials.

INTRODUCCIÓN

El trastorno límite de la personalidad (TLP) genera en la actualidad un gran interés en la investigación clínica debido a su elevada prevalencia y sus elevados costes sanitarios¹. El aumento de estudios realizados con pacientes TLP ha surgido paralelamente al desarrollo de diversos instrumentos que permiten su diagnóstico y evaluación.

La existencia de estas entrevistas diagnósticas, como, por ejemplo, el *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised* (DIB-R)² nos permite obtener un diagnóstico fiable y determinar la severidad del trastorno. No obstante, estos instrumentos, debido a su marco temporal de evaluación no están diseñados para detectar los cambios producidos por una intervención. Además, estas entrevistas requieren un amplio tiempo de administración, lo que dificulta su utilización en las visitas de evaluación que se realizan para valorar el efecto del tratamiento.

Una estrategia habitual en los ensayos clínicos realizados con este trastorno, que presenta un amplio espectro sintomatológico, ha sido administrar una batería de diferentes escalas que evalúan síntomas específicos. Las escalas más utilizadas son la *Hamilton Rating Scale-Depression* (HRS-D)³ para evaluar sintomatología depresiva o la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS)⁴ para los síntomas psicóticos. No obstante, algunos síntomas característicos del TLP como senti-

ANEXO 2

V. Pérez, et al. Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

mientos de vacío, temor al abandono o los problemas en las relaciones interpersonales no están contemplados en estas escalas. Recientemente se han desarrollado herramientas de evaluación específicas para el TLP que pretenden determinar la severidad del trastorno y los cambios producidos por una determinada intervención^{6,9}.

La Impresión Clínica Global (ICG)⁷ ha sido frecuentemente administrada en estudios clínicos para evaluar tanto la severidad de un trastorno como los cambios inducidos por los tratamientos, siendo habitualmente utilizada como variable primaria de eficacia en varios trastornos psiquiátricos, como en la esquizofrenia⁸ y en la depresión⁹, entre otros. Consta de tres medidas globales diseñadas para evaluar la efectividad de un determinado tratamiento: a) severidad de la enfermedad, que evalúa la severidad actual de los síntomas del paciente; b) mejoría global, que compara el estado actual del paciente con el de la línea base, y c) índice de eficacia, que compara la condición de línea base del paciente con una noción del beneficio terapéutico actual y la severidad de los efectos secundarios.

La ICG es una escala fácil de aplicar que proporciona información general, tanto del estado del paciente como del cambio causado por una intervención. Estas características la han convertido en una variable casi indispensable en los estudios que pretenden determinar la eficacia de las intervenciones¹⁰. No obstante, un formato tan sencillo y genérico de evaluación, que permite su aplicación en cualquier trastorno, ha sido cuestionado por ser inconsistente y poco fiable^{11,12}.

Adaptaciones de la ICG a un determinado trastorno probablemente resultarían igualmente sencillas y prácticas y además garantizarían una mayor validez del instrumento. En este sentido, Spearing et al.¹³ diseñaron una modificación de la ICG para su uso en el trastorno bipolar (ICG-BP), ajustándola a los síntomas y fases características del trastorno.

La ICG-TLP es una adaptación de la ICG original para su uso específico en la evaluación de la gravedad y del cambio en pacientes diagnosticados de TLP. El objetivo de este estudio es analizar las propiedades psicométricas de la escala ICG-TLP, tanto en su formato para evaluar severidad (ICG-TLP-S) como en su formato para evaluar los cambios en la sintomatología del paciente límite (ICG-TLP-M).

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

La muestra estaba compuesta por 78 pacientes ambulatorios que participaban en un ensayo clínico realizado en nuestro departamento de psiquiatría¹⁴. Todos los sujetos eran evaluados y diagnosticados de TLP mediante las entrevistas semiestructuradas DIB-R y Structured Clinical Interview for DSM-IV-R Personality Disorders (SCID-II)¹⁵. Los sujetos incluidos en el estudio debían tener edades comprendidas entre los 18 y 45 años y no debían presentar diagnóstico actual de síndrome orgánico cerebral, esquizofrenia, psicosis inducida por drogas, depen-

dencia del alcohol u otros tóxicos, trastorno bipolar, retraso mental o episodio depresivo mayor. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Material

- *Impresión Clínica Global para pacientes con Trastornos Límites de la Personalidad (ICG-TLP)*. Es una escala compuesta por 10 ítems, los nueve primeros evalúan los nueve dominios psicopatológicos relacionados con los nueve criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, mientras que el décimo es una valoración global ponderada. Cada ítem se puede puntuar de 1 a 7 en función de la frecuencia y la intensidad de los síntomas (v. anexo). La ICG-TLP tiene dos formatos: a) ICG-TLP-S, de severidad general, que evalúa la severidad actual de cada uno de los nueve síntomas, y b) ICG-TLP-M, de mejoría, que evalúa la mejoría en cada uno de los síntomas al ser comparados con la evaluación de la línea base.
- *Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R)*¹⁵. Es una entrevista semiestructurada diagnóstica del TLP que está compuesta por 125 ítems, de los que se derivan 22 frases resumen (FR) que pueden tomar tres valores (0: no; 1: probable; 2: sí). Las FR a su vez dan lugar a las cuatro puntuaciones de área (PA): cognitiva, afectos, patrones de acción impulsivos y relaciones interpersonales. Las PA determinan la puntuación global en una escala que oscila entre 0 y 10, siendo las puntuaciones iguales o superiores a 6 compatibles con el diagnóstico de TLP. La DIB-R dispone de una validación previa en población española¹⁵.
- *Structured Clinical Interview for DSM-IV-R Personality Disorders (SCID-II)*¹⁵. Es una entrevista semiestructurada diagnóstica de los trastornos de eje II que dispone de una validación previa en población española¹⁷.
- *Hamilton Rating Scale-Depression (HRS-D)*¹, *Hamilton Rating Scale-Anxiety (HRS-A)*¹⁸ y *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*¹⁹ para medir la intensidad de los síntomas ansiosos y depresivos.
- *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*⁴. Para evaluar la intensidad y características de síntomas psicóticos.
- *Buss-Durkee Inventory (BDI)*²⁰. Es un cuestionario autoadministrado que evalúa hostilidad. Se obtienen siete puntuaciones de subescalas (ataque/asalto, hostilidad indirecta, irritabilidad, negativismo, resentimiento, recelo/sospecha y hostilidad verbal) y una puntuación de hostilidad global.
- *Profile of Mood States (POMS)*²¹. Es un cuestionario de 35 adjetivos que describen el estado de ánimo subjetivo que se agrupan en seis categorías: tensión, depresión, hostilidad, vigor, fatiga y confusión.
- *Registros conductuales (RC)*. Ficha de registro semanal que incluye la frecuencia de intentos de suicidio, visitas a urgencias, conductas agresivas-impulsivas y atracones.

V. Pérez, et al. Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

Anexo	ICG-TLP-S						
	Según su experiencia en este tipo de pacientes, ¿cuál es el grado de enfermedad del paciente en este momento?						
	Normal, no está enfermo	Minimamente enfermo	Levemente enfermo	Moderadamente enfermo	Marcadamente enfermo	Gravemente enfermo	May gravemente enfermo
1. Abandono	1	2	3	4	5	6	7
2. Relaciones inestables	1	2	3	4	5	6	7
3. Identidad	1	2	3	4	5	6	7
4. Impulsividad	1	2	3	4	5	6	7
5. Suicidio	1	2	3	4	5	6	7
6. Inestabilidad afectiva	1	2	3	4	5	6	7
7. Vacío	1	2	3	4	5	6	7
8. Ira	1	2	3	4	5	6	7
9. Ideación paranoide	1	2	3	4	5	6	7
TLP general	1	2	3	4	5	6	7

Anexo	ICG-TLP-M						
	Puntúa la mejoría independientemente de que, a su juicio, sea o no debida por completo al tratamiento. Comparando con el estado del paciente cuando inició el estudio, ¿cuánto ha cambiado el paciente?						
	Ha mejorado muchísimo	Muy mejorado	Ligeramente mejorado	No ha cambiado	Ligeramente peor	Mucho peor	Muchísimo peor
1. Abandono	1	2	3	4	5	6	7
2. Relaciones inestables	1	2	3	4	5	6	7
3. Identidad	1	2	3	4	5	6	7
4. Impulsividad	1	2	3	4	5	6	7
5. Suicidio	1	2	3	4	5	6	7
6. Inestabilidad afectiva	1	2	3	4	5	6	7
7. Vacío	1	2	3	4	5	6	7
8. Ira	1	2	3	4	5	6	7
9. Ideación paranoide	1	2	3	4	5	6	7
TLP general	1	2	3	4	5	6	7

Procedimiento y análisis

Las escalas fueron administradas quincenalmente durante todo el periodo de tratamiento, aunque para el análisis psicométrico se utilizaron las puntuaciones basales de cada sujeto y las de la última evaluación.

Los datos fueron tratados con el paquete estadístico SPSS/PC (versión 11.0) y se realizaron los siguientes análisis: estudio de la validez interna (estructura factorial) de la ICG-TLP a través de un análisis de componentes principales, estimación de la consistencia interna del de la ICG-TLP a través del coeficiente α de Cronbach, fiabilidad entre evaluadores mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI), sensibilidad al cambio comparando las puntuaciones basales y finales (postintervención terapéutica) de la ICG-TLP y HRS-D, HRS-A, MADRS, BPRS, BDI, POMS, RC.

Para estudiar la validez concurrente de la ICG-TLP se utilizaron correlaciones de los ítems de la escala y agrupaciones de ítems que evalúan el mismo contenido de las entrevistas DIB-R y SCID-II.

RESULTADOS

La muestra estaba compuesta por 78 sujetos, de los que el 14,1% eran hombres y el 85,9% mujeres, con una media de edad de 26,96 [desviación estándar (DE): 5,82, y rango: 19-43]. La severidad de la sintomatología TLP era moderada-grave (DIB-R media: 7,36; DE: 1,36; rango: 6-9).

Validez

Determinamos la validez concurrente de la escala ICG-TLP mediante la comparación entre las puntuaciones ob-

ANEXO 2

V. Pérez, et al.

Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

Tabla 1 Validez convergente de la ICG-TLP-S y agrupaciones de ítems de la DIB-R y SCID-II del mismo contenido

	(DIB-R) Abandono	(DIB-R) Relaciones inestables	(SCID-II) Identidad	(DIB-R) Impulsividad	(DIB-R) Suicidio	(DIB-R) Inestabilidad afectiva	(DIB-R) Vacío	(DIB-R) Ira	(DIB-R) Ideación paranoide
ICG-TLP 1	0,354**	0,102	-0,024	0,008	0,290*	0,190	0,034	-0,070	0,344**
Abandono	0,004	0,147	0,841	0,948	0,017	0,114	0,780	0,531	0,005
ICG-TLP 2	0,196	0,317**	0,139	0,409**	0,365**	0,221	-0,013	0,417**	0,430**
Relaciones inestables	0,130	0,006	0,246	0,001	0,003	0,077	0,030	0,001	0,001
ICG-TLP 3	0,374**	0,250*	-0,032	0,005	0,005	0,082	0,293*	-0,077	0,145
Identidad	0,002	0,041	0,700	0,444	0,909	0,510	0,016	0,534	0,241
ICG-TLP 4	-0,130	0,220	-0,043	0,510**	0,201*	0,047	0,046	0,462**	0,250*
Impulsividad	0,280	0,075	0,710	0,000	0,024	0,712	0,737	0,000	0,037
ICG-TLP 5	-0,159	0,135	0,213	0,003	0,593**	-0,019	0,171	0,070	0,180
Suicidio	0,205	0,207	0,075	0,004	0,000	0,080	0,174	0,570	0,135
ICG-TLP 6	0,150	0,200	0,057	0,740*	0,413**	0,233	0,344**	0,180	0,345**
Inestabilidad afectiva	0,227	0,105	0,634	0,048	0,000	0,058	0,004	0,128	0,004
ICG-TLP 7	0,130	0,211	0,360**	0,029	0,240	0,170	0,404**	-0,107	0,175
Vacío	0,297	0,008	0,002	0,819	0,050	0,337	0,000	0,302	0,317
ICG-TLP 8	-0,078	0,105	-0,110	0,443**	0,128**	0,140**	0,160	0,493**	0,306*
Ira	0,512	0,109	0,362	0,000	0,007	0,005	0,176	0,000	0,013
ICG-TLP 9	0,090	0,100	0,142	0,231	0,352*	0,302*	0,209	0,207	0,520**
Ideación paranoide	0,375	0,109	0,175	0,115	0,014	0,037	0,154	0,066	0,000

** p < 0,001. * p < 0,05. (DIB-R), (SCID-II): son agrupaciones de ítems de las entrevistas DIB-R y SCID-II del mismo contenido que el ítem correspondiente en la ICG-TLP.

tenidas en dicha escala y los 39 ítems de la entrevista diagnóstica DIB-R que evalúan los mismos síntomas (abandono con los ítems: 88, 89 y 90; relaciones inestables con los ítems: 90, 99 y 100; impulsividad con los ítems: 59, 60, 62 y 70-79; suicidio con los ítems: 65, 67 y 68; inestabilidad afectiva con los ítems: 5-7, 11-13, 16 y 18; vacío con el ítem 22; ira con los ítems 13 y 73-76, e ideación paranoide con los ítems: 36, 37 y 38). Adicionalmente, el ítem identidad se comparó con el ítem equivalente de la SCID-II (ítem 92). La comparación con entrevistas diagnósticas ya había sido previamente utilizada para establecer la validez concurrente de escalas que evaluaban el TLP¹⁶. La tabla 1 muestra las correlaciones entre las puntuaciones de las entrevistas DIB-R y SCID-II con los 9 ítems de la ICG-TLP-S.

Estructura y consistencia interna

El análisis de componentes principales de la ICG-TLP-S muestra una solución de dos factores interpretables con eigenvalores superiores a 1.

La tabla 2 muestra las cargas factoriales de los nueve ítems de la escala para cada factor. La solución de dos factores explica un 67,4% de la varianza total. El primer factor, con el 47,8% de la varianza, agrupa cinco de los nueve

ítems de la escala: impulsividad, ira, suicidio, y con menor carga factorial ideación paranoide y relaciones inestables. A este factor se le ha etiquetado como «trastorno conductual/interpersonal». El segundo factor aporta un 19,5% a la varianza y está formado por cuatro ítems: identidad, vacío, abandono e inestabilidad afectiva, que hacen referencia a

Tabla 2 Cargas factoriales y factores de la ICG-TLP-S

Ítems ICG-TLP-S	Factor 1 (Tr. conductual/interpersonal)	Factor 2 (problemas del yo)
4. Impulsividad	0,880	
8. Ira	0,883	
5. Suicidio	0,712	
9. I. paranoide	0,096	
2. Relaciones inestables	0,583	
3. Identidad		0,884
7. Vacío		0,847
1. Abandono		0,703
6. I. afectiva		0,653

V. Pérez, et al.

Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

alteraciones de la identidad y ha sido etiquetado como «problemas del yo».

La consistencia interna de la escala, evaluada mediante el estadístico α de Cronbach, es de 0,85 para la ICG-TLP-S y de 0,89 para la ICG-TLP-M. En el análisis del valor de α , ítem por ítem, la escala se comporta de forma homogénea y no aparecen ítems irrelevantes que perjudiquen al α global.

Para determinar la fiabilidad entre evaluadores se utilizó el CCI para cada ítem de la ICG-TLP-S y de la ICG-TLP-M. Se compararon las puntuaciones obtenidas por dos investigadores que evaluaron independientemente una submuestra de 30 sujetos. Las puntuaciones CCI para cada escala e ítem aparecen en la tabla 3.

Sensibilidad al cambio

Para establecer la capacidad de la escala para detectar mejorías en la sintomatología del TLP se relacionaron las puntuaciones obtenidas en la ICG-TLP-M con las mejorías observadas en las escalas sintomatológicas. Para ello se determinó el nivel o porcentaje de mejoría comparando las puntuaciones iniciales con las finales postratamiento en aquellos ítems y escalas que por contenido permitían dicha comparación. Las correlaciones entre las puntuaciones de la ICG-TLP-M y las puntuaciones de mejoría aparecen en la tabla 4.

DISCUSION

A pesar de que el TLP es el trastorno de personalidad con mayor número de ensayos clínicos realizados, hasta hace poco no se disponía de herramientas específicas que permitieran detectar los cambios producidos por las intervenciones. La mayoría de los estudios utilizan múltiples escalas

sintomatológicas diseñadas para evaluar la severidad de trastornos del eje I. Recientemente, Zanarini⁹ ha desarrollado un instrumento (ZAN-BPD) que persigue los mismos objetivos que la ICG-TLP y que presenta buenas propiedades psicométricas. A diferencia de este instrumento, la ICG-TLP consta de dos formatos, uno orientado hacia la severidad (ICG-TLP-S) y el otro hacia la mejoría (ICG-TLP-M). En el presente estudio se describen los resultados que hacen referencia no sólo a los cambios relacionados con la variación inherente al propio trastorno a lo largo del tiempo, sino también a los relacionados con los efectos del tratamiento psicofarmacológico que se ha realizado durante 4 meses.

Las correlaciones obtenidas entre los ítems de la ICG-TLP y los de las entrevistas diagnósticas señalan una elevada validez convergente. No obstante, dos ítems, identidad e inestabilidad afectiva, parecen tener una escasa o nula relación con sus agrupaciones comparativas. Aunque algunos ítems tienen un comportamiento muy específico, como es el caso de suicidio, que sólo se relaciona con su propia agrupación diagnóstica, lo habitual es que existan correlaciones con otras agrupaciones (desde uno hasta cuatro). Esto probablemente resulte inevitable en un trastorno como el TLP, que cuenta con múltiples áreas de disregulación interrelacionadas (afecto, conducta, relaciones interpersonales, identidad y cognitiva).

El análisis factorial señala la existencia de dos factores que explican gran parte de la varianza total. El primer factor, «trastorno conductual/interpersonal», incluye ítems que evalúan alteraciones conductuales como suicidio, impulsividad e ira, así como problemas interpersonales, como relaciones inestables e ideación paranoide, los cuales aportan significado al factor. En cuanto al segundo factor, «problemas del yo», incluye identidad, vacío, labilidad afectiva y temor al abandono. Aunque temor al abandono podría conceptualizarse como propio del área interpersonal, en nuestro análisis parece comportarse más como un índice de temor a la soledad y no tan relacionado con patrones comportamentales/relacionales. En este sentido otros estudios han hallado estructuras factoriales del TLP que incluían desde dos²² hasta cinco factores²³.

La ICG-TLP presenta una alta consistencia interna, indicando una notable homogeneidad global del instrumento, así como una buena interdependencia entre los ítems. También muestra una buena fiabilidad entre evaluadores, con mayor concordancia en la evaluación de la severidad que en la magnitud de las mejorías postratamiento. Las correlaciones entre los dos evaluadores se mantienen elevadas, incluso en el ítem de menor concordancia.

Al interpretar la capacidad de la ICG-TLP-M para detectar cambio pre y postratamiento debemos considerar dos cuestiones. En primer lugar, tal como Zanarini señaló en su estudio⁹, el contenido de algunas áreas que explora la ICG-TLP, como vacío, temor al abandono o identidad, resultan imposibles de comparar con otra sintomatología más genérica, relacionada con los trastornos mentales, que sí es

Tabla 3 Correlaciones intraclass de la ICG-TLP-S (n = 30) y ICG-TLP-M (n = 30)

Ítems	ICG-TLP-S	ICG-TLP-M
1. abandono	0,89*	0,76*
Rel. inestables	0,81*	0,84*
Identidad	0,82*	0,68*
Impulsividad	0,80*	0,79*
Suicidio	0,92*	0,71*
I. afectiva	0,89*	0,78*
Vacío	0,85*	0,83*
Ira	0,78*	0,85*
I. paranoide	0,93*	0,82*
Global	0,86*	0,78*

* p < 0,001.

ANEXO 2

V. Pérez, et al. Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

Tabla 4 Correlación entre las mejoras en los ítems de la ICG-TLP-M y las escalas sintomatológicas

	ICG-TLP-M Atracción	ICG-TLP-M Relaciones inestables	ICG-TLP-M Identidad	ICG-TLP-M Impulsividad	ICG-TLP-M Suicidio	ICG-TLP-M Inestabilidad afectiva	ICG-TLP-M Vacío	ICG-TLP-M Ira	ICG-TLP-M Ideaación paranoide	ICG-TLP-M total
HRS-D	-0,478** 0,000	-0,580** 0,000	-0,473** 0,000	-0,608** 0,000	-0,474** 0,000	-0,501** 0,000	-0,341** 0,008	-0,575** 0,000	-0,296** 0,028	-0,655** 0,000
HRS-A	-0,501** 0,000	-0,583** 0,000	-0,517** 0,000	-0,561** 0,000	-0,510** 0,000	-0,519** 0,000	-0,337** 0,008	-0,576** 0,000	-0,464** 0,009	-0,687** 0,000
MADRS	-0,531** 0,000	-0,504** 0,000	-0,535** 0,000	-0,631** 0,000	-0,524** 0,000	-0,608** 0,000	-0,402** 0,003	-0,621** 0,000	-0,486** 0,019	-0,722** 0,000
BPRS	-0,475** 0,000	-0,565** 0,000	-0,477** 0,000	-0,544** 0,000	-0,445** 0,000	-0,532** 0,000	-0,372** 0,003	-0,540** 0,000		-0,640** 0,000
POMS-global		-0,282* 0,041		-0,280* 0,046						-0,287* 0,035
POMS-agresividad		-0,321* 0,020		-0,412** 0,003	-0,290* 0,039			-0,348** 0,009		-0,354** 0,009
POMS-ansiedad		-0,304* 0,028		-0,353* 0,011	-0,279* 0,047			-0,292* 0,031		-0,321* 0,018
RC-atracciones			-0,275* 0,049							
RC-vistas urgentes			-0,273 0,050							
RC-impulsividad				-0,309* 0,033						
BDI-suspicious						-0,260* 0,043			-0,402* 0,022	
BDI-resentimiento					-0,312* 0,018				-0,405* 0,033	
BDI-ataque								-0,260* 0,045		

* p < 0,05. ** p < 0,001. Hamilton Rating Scale-Depression (HRS-D), Hamilton Rating Scale-Anxiety (HRS-A), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Profile of Mood States (POMS), Registros Conductuales (RC), Buss-Durkee Inventory (BDI).

evaluada por otras escalas (HRS-D, BPRS, etc.). Algo similar sucede con ítems como relaciones inestables e inestabilidad afectiva, que sólo son evaluados parcial o indirectamente por esas escalas psiquiátricas (p. ej., relaciones inestables se relaciona con agresividad). En segundo lugar, tal y como esperábamos, no encontramos mejoras significativas en ítems como vacío o identidad, ya que estos síntomas podrían necesitar intervenciones terapéuticas no inferiores a un año para detectar cambios significativos postintervención.

Mediante la ICG-TLP se detectan cambios en impulsividad, ira e ideaación paranoide, áreas que resultan más fáciles de comparar con otros índices. Parece lógico que ítems conductuales como impulsividad e ira sean sensibles a los cambios inducidos por intervenciones terapéuticas breves. Sorprendentemente, también se detectan cambios en ideaación paranoide. Esto puede estar relacionado con la reducción de

ansiedad general inducida por el tratamiento, ya que la ideaación paranoide del TLP es transitoria y un síntoma relacionado con el estrés.

El ítem de suicidio sólo se relaciona de forma específica con la subescala de resentimiento del Buss-Durkee, pero no con la de autolesiones o impulsividad. Las escalas generales (HRS-D, HRS-A, MADRS o BPRS) son muy sensibles a los cambios generales producidos por una determinada intervención, pero extremadamente inespecíficas con respecto al tipo concreto de cambio que ha sucedido.

La ICG-TLP ha sido desarrollada para su utilización en estudios de tratamiento en pacientes TLP. Mantiene la principal ventaja de la escala ICG, ya que es simple y rápida de aplicar y su formato específico permite corregir la excesiva generalidad de su versión original. Además muestra un buen comportamiento psicométrico, tanto en aspectos relaciona-

V. Pérez, et al. Impresión clínica global para pacientes con trastorno límite de la personalidad (ICG-TLP): una escala sensible al cambio

dos con la validez como con la fiabilidad y sensibilidad al cambio.

AGRADECIMIENTOS

Estudio realizado con el apoyo del Fondo de Investigación Sanitaria (Ministerio de Salud) FIS: 03/1434 y con el apoyo del Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, RETICS RD06/0011 (REM-TAP).

BIBLIOGRAFÍA

- Clarkin JF, Marzilli E, Munro-Blum H. Borderline Personality disorder: clinical and empirical perspectives. New York: Guilford Press, 1992.
- Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. The revised diagnostic interview for borderlines: discriminating borderline personality disorders from other Axis II disorders. *J Pers Dis* 1989;3:10-8.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
- Bogenschutz MP, Nurnberg G. Olanzapine versus placebo in the treatment of Borderline Personality Disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:104-9.
- Zanarini MC. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Dis* 2003;7:233-42.
- Guy W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville: National Institute of Mental Health, 1976.
- Honer W, MacEwan G, Kopala L, Altman S, Chisholm-Hay S, Singh K, et al. A clinical study of clozapine treatment and predictors of response in a Canadian sample. *Canad J Psychiatry* 1995;40:208-11.
- Salzmann E, Robin JL. Multicentric double-blind study comparing efficacy and safety of mianserine and imipramine in dysthymic disorders. *Pharmacopsychiatry* 1995;31:60-75.

- Lehmann E. Practicable and valid approach to evaluate the efficacy of nootropic drugs by means of rating scales. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:71-5.
- Beneke M, Rasmus W. Clinical global Impressions (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:171-6.
- Dahlke F, Lohaus A, Gutzmann H. Reliability and clinical concepts underlying global judgements in dementia: implications for clinical research. *Psychopharmacol Bull* 1992;28: 425-32.
- Spearing MK, Post BM, Leverich D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BPI): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997;73:159-71.
- Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1221-4.
- Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, et al. Validación de la versión española de la Diagnostic Interview for Borderlines Revised (DIB-R). *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32:293-8.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II version 1.0). Washington: American Psychiatric Press, 1990.
- Gómez Beneyto M, Villar M, Benové M, Pérez F, Hernández M, Leal C, et al. The diagnosis of personality disorder with a modified version of the SCID-II in a Spanish clinical sample. *J Pers Dis* 1994;8:104-110.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-5.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
- Buss AH, Durkee A. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol* 1957;21:343-9.
- McNair DA, Lorr M, Droppelmann LF. Profile of mood states. San Diego (CA): Educational and Industrial Testing Service, 1971.
- Rosenberg PH, Miller GA. Comparing borderline definitions: DSM-III borderline and schizotypal personality disorders. *J Abnormal Psychology* 1989;98:161-9.
- Fossati A, Maffei C, Bagnato M, Donati D, Namia C, Novella L. Latent structures analysis of DSM-IV borderline personality disorder criteria. *Compr Psychiatry* 1999;40:72-9.

ANEXO 3

Brief Report

Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Dialectical Behavior Therapy Plus Olanzapine for Borderline Personality Disorder

Joaquim Soler, Psy.D.

Juan Carlos Pascual, M.D.

Josefa Campins, Psy.D.

Judith Barrachina, Psy.D.

Dolors Puigdemont, M.D.

Enrique Alvarez, M.D., Ph.D.

Victor Pérez, M.D., Ph.D.

Objective: The aim of this study was to determine the efficacy and safety of dialectical behavior therapy plus olanzapine compared with dialectical behavior therapy plus placebo in patients with borderline personality disorder.

Method: Sixty patients with borderline personality disorder were included in a 12-week, double-blind, placebo-controlled study. All patients received dialectical behavior therapy and were randomly assigned to receive either olanzapine or placebo following a 1-month baseline period.

Results: Seventy percent of the patients completed the 4-month trial. Combined treatment showed an overall improvement in most symptoms studied in both groups. Olanzapine was associated with a statistically significant improvement over placebo in depression, anxiety, and impulsivity/aggressive behavior. The mean dose of olanzapine was 8.83 mg/day.

Conclusions: A combined psychotherapeutic plus pharmacological approach appears to lower dropout rates and constitutes an effective treatment for borderline personality disorder.

(Am J Psychiatry 2005; 162:1221-1224)

Borderline personality disorder is a severe psychiatric illness that affects approximately 2% of the general population. Studies with typical antipsychotic medications have revealed significant improvements in symptoms such as suspiciousness or impulsiveness. However, tolerability of these drugs is poor, which leads to high dropout rates (1). Atypical antipsychotics have a more tolerant profile and foster greater long-term treatment compliance. In two double-blind, placebo-controlled clinical trials in pa-

tients with borderline personality disorder, olanzapine resulted in significant improvements. Nonetheless, 43%-68% of the subjects did not complete the studies (2, 3).

Psychotherapeutic strategies are fundamental for treating personality disorders. Dialectical behavior therapy has proven its efficacy in borderline personality disorder treatment in several controlled studies (1, 4). New strategies combining pharmacotherapy and psychotherapeutic interventions may help to reduce dropout rates and control

ANEXO 3

BRIEF REPORTS

TABLE 1. Clinical Characteristics at Baseline and Outcomes for 60 Patients With Borderline Personality Disorder Randomly Assigned to Dialectical Behavior Therapy Plus Olanzapine or Placebo

Variable	Dialectical Behavior Therapy Plus Olanzapine (N=30)				Dialectical Behavior Therapy Plus Placebo (N=30)			
	Before or During Treatment		After Treatment		Before or During Treatment		After Treatment	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	27.57	6.3			26.33	5.4		
	N	%			N	%		
Female gender ^a	25	83.3			27	90.0		
Completed study ^b	22	73.3			20	66.6		
Number of absences from dialectical behavior therapy sessions ^{c,3}	67	17.3			70	18.0		
Taking other medication								
Benzodiazepine ^a	22	73.3			18	60		
Antidepressant ^a	24	80			21	70		
Mood stabilizer ^a	10	33.3			5	16.7		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Measures of psychiatric illness								
17-Item Hamilton Depression Rating Scale score	22.5	3.51	13.71 ^c	5.46	20.67	3.19	15.0 ^c	6.41
Hamilton Anxiety Rating Scale score ^d	26.83	3.98	18.43 ^c	5.94	24.36	3.85	19.93 ^c	6.87
Clinical Global Impression severity score	5.33	0.88	3.93 ^c	1.5	4.95	0.69	3.97 ^c	1.45
Behavioral reports								
Impulsivity/aggressive behavior	11.38	10.83	5.77 ^e	9.53	9.25	8.9	6.12	9.43
Self-injuring behavior/suicide attempts	3.15	5.07	1.23	2.87	1.46	2.17	0.88	1.68
Emergency unit visits	0.42	0.67	0.07 ^e	0.27	0.17	0.39	0.03	0.2

^aNo difference between groups by chi-square test.
^bNumber of sessions for each group=390.
^cSignificant difference in group after treatment (p<0.001, t test).
^dSignificant pretreatment difference between groups (t=2.2, df=58, p<0.05).
^eSignificant difference in group after treatment (p<0.05, t test).

the influence of psychotherapy. We carried out a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of dialectical behavior therapy plus olanzapine or placebo in patients with borderline personality disorder.

Method

Of the 125 subjects referred from clinical services, 65 met inclusion criteria. Five of the 65 dropped out during the selection phase. Inclusion criteria were 1) meeting DSM-IV diagnostic criteria for borderline personality disorder as assessed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders and the Revised Diagnostic Interview for Borderlines (5); 2) age of 18–45 years; 3) without comorbid, unstable axis I disorder; 4) Clinical Global Impression (CGI) severity of illness (6) score ≥4; 5) not receiving psychotherapy; 6) for female subjects, using medically accepted contraception.

Patients could continue treatment with benzodiazepines, antidepressants, and mood stabilizers, but doses could not be modified. Complete physical examination, laboratory tests, and pregnancy tests were performed, and written informed consent was obtained from all participating subjects.

This controlled clinical trial consisted of a selection phase lasting 4 weeks (baseline) and an experimental phase lasting 12 weeks. During the selection phase subjects had three evaluation visits to establish a preintervention baseline but underwent no therapeutic intervention. They were then randomly assigned to receive dialectical behavior therapy plus either olanzapine or placebo on a 1:1 ratio. Treatment doses were flexible and ranged from 5 to 20 mg/day.

Participants were evaluated every 2 weeks by an experienced psychiatrist and participated in weekly 150-minute group psychotherapy sessions led by two trained psychotherapists. The dialectical behavior therapy format was adapted from the standard version; two of the four types of intervention were applied: skills training and phone calls.

Assessments included several clinical scales such as the Hamilton Depression Rating Scale (7) for affective symptoms, the Hamilton Anxiety Rating Scale (8) for anxiety symptoms, and the CGI severity of illness scale (6) to evaluate overall improvement. Data were also obtained on pragmatic variables regarding the subject's most dysfunctional behaviors from biweekly behavioral reports: episodes of impulsivity/aggressive behavior, self-injuring behavior/suicide attempts, and visits to psychiatric emergency services. Safety was evaluated by assessing treatment-emergent adverse events and scales assessing extrapyramidal side effects.

All analyses were conducted on an intent-to-treat basis. The endpoint was based on a last-observation-carried-forward strategy. Patients were included in the analyses only if they had a baseline measure and at least one postbaseline measure. The chi-square test, Student's t test, and analysis of variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA) models were used to compare outcomes. All tests of hypotheses were performed with a two-sided significance level of 0.05.

Results

Sixty subjects were randomly assigned to dialectical behavior therapy plus olanzapine or placebo and started the experimental phase; 42 subjects (70%) completed the study. There were no between-group differences regarding

demographic variables or concomitant treatments at baseline. Neither dialectical behavior therapy intervention time nor dropout rates differed significantly between the two groups (eight of the 30 patients who received olanzapine versus 10 of the 30 who received placebo dropped out before the end of the study) (Table 1).

Table 1 summarizes the mean measures before and after intervention. There were no significant pretreatment differences between groups with the exception of Hamilton anxiety scale scores. With the intervention, both groups showed a significant improvement in most psychopathology scales. According to ANOVA of the differences between groups, the olanzapine-treated group showed a greater decrease in depressive symptoms according to Hamilton depression scale scores (F=4.24, df=3.44, 192.64, p=0.004). Given the between-group differences in pretreatment Hamilton anxiety scale scores, ANCOVA was performed by entering the baseline anxiety scores as covariants. A significant decrease in clinical anxiety in the olanzapine-treated group according to Hamilton anxiety scale scores was observed (F=3.57, df=3.39, 186.83, p<0.02).

In the behavioral reports, the olanzapine plus dialectical behavior therapy group experienced a significantly greater decrease in the frequency of impulsivity/aggressive behavior than the placebo plus dialectical behavior therapy group (F=2.82, df=3.68, 184.23, p=0.03). Self-injuring behavior/suicide attempts was decreased nonsignificantly in olanzapine-treated participants (F=2.42, df=2.49, 124.95, p=0.08).

The mean dose of olanzapine was 8.83 mg/day (SD=3.8, range=5–20). No differences were detected between groups with respect to secondary effects spontaneously reported by the subjects or in movement disorders. Olanzapine-treated patients experienced more weight gain than placebo-treated patients: 2.74 kg (SD=3.2, range=-9 to 7) versus -0.05 kg (SD=2.39, range=-8 to 3) (F=3.24, df=1.84, 103.55, p<0.05). Participants treated with olanzapine experienced a significantly greater increase in cholesterol levels: 0.28 mg/dl (SD=0.53, range=-1.03 to 1.34) versus -0.1 mg/dl (SD=0.65; range=-1.16 to 1.47) (F=3.38, df=1.94, 93.39, p<0.04).

Discussion

A combined psychotherapeutic/pharmacological approach for patients with borderline personality disorder appears to lower dropout rates and constitutes an effective treatment. Dropout rates in clinical trials using antipsychotics in patients with borderline personality disorder vary between 50% and 88% (1). Including dialectical behavior therapy enhances the therapeutic relationship and has enabled us to improve patients' treatment compliance, lowering the dropout rate to 30%. Furthermore, since clinical borderline personality disorder studies do

not usually assess psychotherapy treatment, an active variable may become an uncontrolled variable.

Olanzapine was significantly superior to placebo in improving mood and anxiety symptoms and in reducing impulsivity/aggressive behavior. The reduction in clinical anxiety and impulsivity/aggressive behavior found is consistent with the findings of previous borderline personality disorder studies with olanzapine (2, 3). Our results indicate that olanzapine also improves depressive symptoms in borderline personality disorder. Several studies have shown that olanzapine has mood-elevating properties in schizophrenia and depression, but in borderline personality disorder this antidepressant effect was not found in any controlled trials and in only one uncontrolled trial (1).

The olanzapine dose used (8.83 mg/day) was well tolerated, and no increases in extrapyramidal symptoms were seen. Olanzapine-treated patients experienced a significant weight gain, but there was no dose-dependent relation. Increased levels of cholesterol were above normal reference intervals in only three patients. According to our data, patients with borderline personality disorder may benefit from higher doses of olanzapine without increasing secondary effects.

This study was designed to minimize the limitations typically found in this complex patient group. To achieve a representative group of borderline personality disorder patients we included only those from psychiatric services and emergency psychiatric units with moderate-to-high clinical severity and without unstable comorbid axis I disorders. Concomitant treatment with other drugs at stable doses was allowed, as was use of toxic substances without dependence criteria.

Because the rapidly changing symptoms and the episodic nature of borderline personality disorder make it difficult to establish the patient's baseline status, several pretreatment assessments were made. Because there are no specific instruments to assess changes in borderline personality disorder, representative pragmatic variables were used as behavioral reports.

Study limitations are that the results cannot be fully extrapolated to inpatients, to patients with active comorbid axis I disorders, or to those with less clinically severe disorders. We are unaware of any possible drug-drug interactions, the "masking" effect of psychotherapy, or whether olanzapine is useful as maintenance treatment. Additional studies are needed to replicate these findings.

Received Feb. 3, 2004; revision received June 30 and Aug. 2, 2004; accepted Aug. 11, 2004. From the Department of Psychiatry, Sta. Creu and St. Pau Hospital. Address correspondence and reprint requests to Dr. Pérez, Department of Psychiatry, Sta. Creu and St. Pau Hospital, St. Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain; vperez@hsp.santpau.es (e-mail).

Supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (Ministry of Health, Spain) and from Eli Lilly and Co. Madrid.



ANEXO 3

BRIEF REPORTS

References

1. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(Oct suppl):1-16.
2. Zanarini MC, Frankenburg FR: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:849-854.
3. Bogenschatz MP, Nurnberg GH: Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:104-109.
4. Robins CL, Chapman AL: Dialectical behavior therapy: current status, recent developments, and future directions. *J Personal Disord* 2004; 18:73-89.
5. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E, Zanarini MC, Perez Sola V: Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Borderlines—Revised (DIB-R). *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32:293-298.
6. Guy W (ed): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare, 1976, pp 218-222.
7. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
8. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.



Tesis Doctoral presentada por
Juan Carlos Pascual Mateos
para obtener el grado de Doctor
en Psiquiatría y Psicología Clínica
Barcelona, 2008