



Trabajo que mereció el Premio SANEPSI Área Ciencias Clínicas 2021,
Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología, Presidente: Dr. Alexis Mejías Delamano
Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 2021

**Fármacos serotoninérgicos y comportamientos agresivos e impulsivos
en los trastornos límite y antisocial de la personalidad**

Mazzoglio y Nabar, Martín J¹; Blanc, Emilce K²; Alonso J Gustavo³;

Muñoz, Santiago A⁴; Algieri, Agustín D⁵; Silva DH⁶

Centro Interdisciplinario de Investigaciones Forenses, ANCSA

Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología, SANEPSI

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

¹Médico Esp. en Psiquiatría, Neuropsiquiatría y Medicina Legal. Magister en Neurociencia y en Psicofarmacología. Docente Autorizado, Facultad de Medicina-UBA. Secretario General del CIDIF.

²Médico Esp. en Psiquiatría y Medicina Legal. Magister en Psicofarmacología. Médica Forense, CMF, PJN.

³Licenciado en Psicología. Esp. en Psicoanálisis Clínica de Adultos. Magister en Psicología Forense y en Psicodiagnóstico y Peritaje Judicial. Consultor en "Sistemas correccionales" del CIDIF.

⁴Médico Esp. en Psiquiatría y Farmacología. Magister en Psicofarmacología. Docente, Facultad de Medicina-UBA. Secretario de SANEPSI.

⁵Médico Residente de Cirugía. Docente, Facultad de Medicina-UBA. Vocal titular de SANEPSI.

⁶Médico Esp. en Psiquiatría, Toxicología y Medicina Legal. Doctor en Humanidades Médicas UBA. Profesor Regular, Facultad de Medicina-UBA. Académico Titular y Director del CIDIF.



Resumen

Los comportamientos agresivos e impulsivos se presentan en el curso de una gran variedad de trastornos psiquiátricos, especialmente los de personalidad y debidos a consumo de sustancias, y son un motivo de consulta prevalente para los psiquiatras. La prevalencia de estos comportamientos es aún más prevalente en contextos de pena privativa de la libertad y exige un abordaje asistencial interdisciplinario con el objetivo de disminuir el riesgo de quien lo presenta, así como de su entorno. Uno de los abordajes es el psicofarmacológico, pero existen discrepancias en cuanto al uso de algunos fármacos en estos comportamientos. Para tal fin, se realizó un estudio observacional de tipo transversal mediante la evaluación de 104 sujetos masculinos entre 21 y 60 años con diagnóstico de trastorno de la personalidad cluster B (límite y antisocial) según DSM IV-TR, los que fueron evaluados psicopatológicamente y se valoraron los resultados obtenidos en 4 escalas de seguimiento clínico para impulsividad y agresividad. Al subgrupo de sujetos con resultado positivo en al menos 2 escalas y correlato en la evaluación clínica psicopatológica (n=30) se les indicó un ISRS (paroxetina o sertralina) a su plan farmacológico de base y se los reevaluó a los 30 (tiempo 1) y 60 (tiempo 2) días de tratamiento. Se concluyó que, en la cohorte estudiada de individuos masculinos con comportamientos impulsivos y agresivos, los ISRS presentaron eficacia farmacoclínica con respuesta tiempo-dependiente la cual fue correlativa con las subescalas de valoración implementadas. Palabras clave: impulsividad, agresividad, ISRS, psiquiatría.

Abstract

Aggressive and impulsive behaviors occur in the course of a wide variety of psychiatric disorders, especially those of personality and substance use, and are a prevalent reason for consulting psychiatrists. The prevalence of these behaviors is even more prevalent in contexts of custodial sentences and requires an interdisciplinary care approach with the aim of reducing the risk of those who present it, as well as their environment. One of the approaches is psychopharmacological, but there are discrepancies regarding the use of some drugs in these behaviors. For this purpose, an observational cross-sectional study was carried out by evaluating 104 male subjects between 21 and 60 years of age with a diagnosis of cluster B personality disorder (borderline and antisocial) according to DSM IV-TR, who were evaluated psychopathologically and The results obtained in 4 clinical follow-up scales for impulsivity and aggressiveness were evaluated. The subgroup of subjects with a positive result on at least 2 scales and a correlate in the psychopathological clinical evaluation (n=30) were prescribed an SSRI (paroxetine or sertraline) in their baseline pharmacological plan and were reassessed at 30 (time 1).) and 60 (time 2) days of treatment. It was concluded that, in the studied cohort of male individuals with impulsive and aggressive behaviors, the SSRIs presented pharmacoclinical efficacy with a time-dependent response, which was correlative with the assessment subscales implemented. Keywords: impulsivity, aggressiveness, SSRIs, psychiatry.



Introducción

Los comportamientos agresivos e impulsivos se presentan en el curso de una gran variedad de trastornos psiquiátricos, especialmente los de personalidad y debidos a consumo de sustancias, y son un motivo de consulta prevalente para los psiquiatras^{2-4,6,7,9,10,12-18}. Estas conductas de tipo disruptivas tienen una amplia prevalencia en la población con pena privativa de la libertad y su abordaje psicofarmacológico difiere entre las guías de tratamiento y los meta-análisis publicados.

En estudios preliminares de nuestro país se objetivó que el uso de antidepresivos tipo inhibidores de recaptación selectiva de serotonina (IRSS) presentaban eficacia en el tratamiento de pacientes con estos comportamientos en un entorno carcelario, si bien los autores destacaron su uso con especificidades para su indicación (combinados con estabilizadores del ánimo y una respuesta tiempo-dependiente) en función del cuadro psicopatológico y tipo de agresividad¹.

Objetivo

Determinar la utilidad farmacoclínica de antidepresivos IRSS en el tratamiento de la impulsividad y la agresividad de personas con trastorno de la personalidad del cluster B.

Materiales y Métodos

Estudio observacional de tipo transversal mediante la evaluación de 104 sujetos masculinos entre 21 y 60 años con diagnóstico de trastorno de la personalidad cluster B (límite n= 73 y antisocial n=31) según DSM IV-TR. Se evaluaron psicopatológicamente y se valoraron los resultados obtenidos en 4 escalas de seguimiento clínico para impulsividad y agresividad (*Escala de Agresividad Manifiesta -OAS-*,1986¹⁹; *Escala de*



Comportamiento Agitado de Corrigan -ABS-, 1989⁵; *Escala de Riesgo de Violencia de Plutchik -RV-*, 1990¹¹ y *Escala de Valoración de la Impulsividad* de Lecrubier et al -IRS-, 1995⁸). Al subgrupo de sujetos con resultado positivo en al menos 2 escalas y correlato en la evaluación clínica psicopatológica (n=30) se les indicó un ISRS (paroxetina o sertralina) a su plan farmacológico de base y se los reevaluó a los 30 (tiempo 1) y 60 (tiempo 2) días de tratamiento. Se realizaron valoraciones de los resultados discriminando entre diagnóstico psicopatológico de los sujetos y rango etario (punto de corte=40 años). Se aplicaron parámetros de estadística descriptiva e inferencial (correlación r^2), se definió la significación estadística ($p<0.01$) y se cumplimentó con los requisitos ético-legales vigentes (requerimiento consentimiento informado, aprobación por Comité y requisitos estipulados en la Disposición de ANMAT 6677/10 y principios con origen en la Declaración de Helsinki).

Resultados

Los datos poblaciones especificados por cada tiempo de evaluación se consignan en el Gráfico 1. Objetivamos una disminución promedio del puntaje de las escalas a los 30 días (tiempo 1) de 12.68%, la cual fue sólo significativa para ABS, RV [Gráf. 2]. Al analizar dichas escalas con diferencias significativas objetivamos que el diagnóstico de trastorno del control de los impulsos en Eje I, en ambos tiempos, fue el que presentó mayor porcentaje de variación en respuesta al uso del IRSS ($p<0.05$) [Gráf. 3]. Al analizar las subescalas de la ABS hallamos que el parámetro de *agresividad* y el de *desinhibición* fueron los que más respondieron de forma significativa (25.96%, 21.43%; $p<0.01$) [Gráf. 4]. Ambos parámetros (subescalas) presentaron en el tiempo 2 mayor porcentaje de variación en los casos de trastorno por consumo de sustancias ($p<0.05$) y de trastorno de personalidad tipo cluster B en la de *agresividad* ($p<0.01$) [Gráf. 5].



El análisis de la escala IRS arrojó que las subescalas de *tiempo para toma de decisiones* y de *capacidad para diferir* disminuyeron significativamente ($p < 0.01$), mientras que la de *agresividad* y de *paciencia/impaciencia* tuvieron menor significación estadística ($p < 0.05$) [Gráf. 6]. El *tiempo de toma de decisiones* a partir del tiempo 2 presentó mayor variación en los sujetos con trastorno por consumo de sustancias ($p < 0.05$) y sin diferencias entre los trastornos del Eje II; pero la *capacidad para diferir* a partir de las evaluaciones en tiempo 1 presentó mayor porcentaje de variación significativa ($p < 0.01$) en trastornos por consumo de sustancias y trastornos del cluster B que se mantuvo en las valoraciones en tiempo 2 [Gráf. 7]. El análisis comparativo entre rangos etarios no determinó diferencias significativas entre los porcentajes de variación en las escalas según el tiempo de toma de las mismas [Gráf. 8]. Por gráfico de correlación determinamos que en el tiempo 1 la dosis prescrita no se relacionó con el puntaje obtenido en las escalas; y en tiempo 2 la dosis del ISRS presentó una correlación negativa con el puntaje de las subescalas de ABS [Gráfs. 9 y 10].

Discusión

En relación con los estudios clínicos y preclínicos se ha vinculado el comportamiento agresivo, hostil y violento a una deficiencia de serotonina (5-HT).

Los individuos que presentan este tipo de comportamiento podrían beneficiarse de los tratamientos farmacológicos dirigidos a la inhibición de los transportadores de 5-HT (por ejemplo, los ISRS como fluoxetina o citalopram), la activación de los receptores 5-HT_{1A} (por ejemplo bupiriona) o el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} (por ejemplo risperidona). Se postuló que el tratamiento agudo con estos fármacos induciría cambios físicos en la función 5-HT que estarían asociados con sus efectos anti-agresivos transitorios. El tratamiento crónico con estos compuestos "antiagresivos" podrían



promover cambios neuroadaptativos todavía no definidos en la función de la serotonina, como la desensibilización autoreceptor, que a su vez pueden estar asociados con la aparición de efectos terapéuticos. La bibliografía también ha postulado que la activación de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5HT_{2A/C} en áreas mesocorticales y límbicas reduce las conductas agresivas²⁰.

No obstante, con el pasar del tiempo nuevas investigaciones sobre el rol de la serotonina han puesto en duda su primordial participación en la génesis de la impulsividad. En un estudio donde se comparó la síntesis de 5HT entre un grupo de pacientes con una trayectoria de altos niveles de agresividad en la infancia y adolescencia, versus pacientes con un patrón de trayectoria estándar de agresión, también en la infancia y adolescencia. Si bien la síntesis de serotonina en la corteza orbito frontal de pacientes con altos niveles de agresividad en infancia y adolescencia era menor que en el grupo control, estos grupos no diferían en sus niveles de comportamiento agresivo, ni en su perfil neurocognitivo²¹. Esto se interpreta como el reflejo de efectos atenuantes de la maduración del cerebro, del aprendizaje y ambiente en el caso de los participantes con alta agresividad en la infancia. Estos datos recientes ponen de relieve un factor menos determinista del rol de la serotonina en la impulsividad y agresividad. Asimismo, desde un punto de vista neurobiológico, el agonismo de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} en la corteza de la región prefrontal medial incrementaría la conducta agresiva²⁰. En nuestra cohorte formada por individuos masculinos con diagnóstico de trastorno de la personalidad del cluster B con comportamientos impulsivos y agresivos, los IRSS demostraron una eficacia a nivel clínico la cual presentó la característica de estar correlativa con el tiempo de uso e impactó en los valores obtenidos en algunas subescalas para valoración clínica.



El efecto farmacoclínico demostrado con el tratamiento con IRSS reflejó la importancia del transportador de serotonina como un posible blanco para el manejo de la impulsividad o agresión. Se requerirán más estudios para precisar los mecanismos neurobiológicos involucrados en la respuesta del organismo para inhibir la agresión cuando está asociado a IRSS. Los datos actuales de grupos de investigación internacional son congruentes a los datos de farmacología clínica que hallamos en nuestra cohorte, motivo por el cual consideramos necesario la inclusión de los antidepressivos IRSS en el diseño de protocolos de abordaje psicofarmacológico, de este grupo poblacional.

Asimismo, consideramos su utilidad en el tratamiento a largo plazo de las patologías con conductas impulsivas y/o agresivas, exceptuando su uso en los casos de emergencia donde los antipsicóticos atípicos continúan siendo de elección (también han demostrado su utilidad por su efecto serotoninérgico), asociados a estabilizadores del ánimo o ansiolíticos según vía de administración, en función de la presentación clínica del paciente.

Conclusiones

En la cohorte estudiada de individuos masculinos con comportamientos impulsivos y agresivos, los inhibidores de recaptación selectiva de serotonina presentaron eficacia farmacoclínica con respuesta tiempo-dependiente, la cual fue correlativa con las subescalas de valoración implementadas. No hallamos diferencias en la respuesta clínica asociada con el rango etario. Los resultados reafirman la hipótesis sobre el uso de fármacos serotoninérgicos en estos cuadros y brinda una opción farmacológica para el armados de guías de tratamiento en diversos contextos como el ambulatorio, en internación y en las personas con pena privativa de la libertad.



Bibliografía

1. Blanc E, Mazzoglio y Nabar MJ, Alarcón H, Porta A. Utilidad farmacoclinica de los antidepresivos IRSS en la impulsividad y la agresividad. Congreso de la Asociación de Psiquiatras Argentinos, 2015.
2. Bobes Garcia J (dir). La Psiquiatría en Esquemas: comportamientos impulsivo-agresivos en esquemas. 1º Edición. Editorial Ars Medica, 2008.
3. Brunton, Laurence; Parker, Keith, et al. *Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw Hill Medical. 11º Edición, año 2008.
4. Clark, Michelle A; Finkel, Richard; Rey, Jose A; Whalen, Karen. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Editorial Wolters Kluwer. Quinta edición, año 2011.
5. Corrigan JD. *Development of a scale for assessment of agitation following traumatic brain injury*. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:261-277.
6. Jufe, Gabriela. Psicofarmacología Práctica. Editorial Polemos. Tercera edición, año 2012.
7. Koldobsky NMS. Trastornos de personalidad: aspectos generales para su tratamiento. 1º Edición. Editorial Polemos, Buenos Aires, 2009
8. Lecrubier Y, Braconnier A, Said S, Payan C. *The impulsivity rating scale (IRS): preliminary results*. Eur Psychiatry 1995;10:331-338.
9. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. Br J Psychiatry. 2010 Jan;196(1):4-12.
10. Oldham JM, Bender DS, Skodol AE, Dyck IR, Sanislow CA, Yen S, Grilo CM, Shea MT, Zanarini MC, Gunderson EJ, McGlashan TH.



- Testing an APA practice guideline: symptom-targeted medication utilization for patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Pract.* 2004 May;10(3):156-61.
11. Plutchik R, van Praag HM. *A self-report measure of violence risk*, II. *Compr Psychiatry* 1990;31:450-456.
 12. Portilla MP, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Bousoño García M, Bobes García J. *Evaluación de la impulsividad*. 1º Edición. Editorial Ars Medica, 2005.
 13. Raine A. *The anatomy of violence: the biological roots of crime*. 1º Edición. Editorial Pantheon Books, New York, 2013.
 14. Rinne T, Van den Brink W, Dan Dick R. *SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorders*. *Am J Psychiatry* 2002;159:2048-53.
 15. Ros Montalban S, Peris Díaz MD, Gracia Marco R. *Impulsividad*. 2º Edición. Editorial Ars Medica, 2008.
 16. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz FJ. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. Editorial Médica Panamericana. Segunda Edición, 2009.
 17. Stahl, Stephen & Beyer, Chad. *Antidepresivos: la próxima generación. Nuevas estrategias terapéuticas para las alteraciones del estado de ánimo, más allá de las monoaminas*. Editorial Inter-Médica. Primera edición, año 2012.
 18. Stahl, Stephen. *Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Cambridge University Press. Tercera edición, año 2011.



19. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. *The Overt Aggressions Scale for the objective rating of verbal and physical aggression*. Am J Psychiatry 1986; 143:35-39.
20. Aki Takahashi, Isabel M. Quadros, Rosa M. M de Almeida, and Klaus A. Miczek. Behavioral and Pharmacogenetics of Aggressive Behavior. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2012; 12: 73–138. doi:10.1007/7854_2011_191.
21. Linda Booij, Richard E. Tremblay, Marco Leyton, Jean R. Seguin, Frank Vitaro, Paul Gravel, Elisabeth Perreau-Linck, Melissa L. Le´vesque, France Durand, Mirko Diksic, Gustavo Turecki, Chawki Benkelfat. Brain Serotonin Synthesis in Adult Males Characterized by Physical Aggression during Childhood: A 21-Year Longitudinal Study. Plos One. 2010; Vol 5.



Gráfico 1. Datos poblacionales con especificación del tiempo de toma.

		tiempo 0 (inicio)	tiempo 1 (30 días)	tiempo 2 (60 días)
Sujetos intervinientes		30	21	18
Edad promedio (años)		39,73	38,1	35,5
Trastorno por consumo de sustancias	<i>actual</i>	56,67%	66,67%	61,11%
	<i>pasado</i>	70,00%	76,19%	77,78%
Diagnóstico DSM IV - Eje I	<i>Trastorno del control de los impulsos</i>	16,67%	19,05%	11,11%
	<i>Trastorno relacionados con sustancias</i>	56,67%	52,38%	55,56%
	<i>Trastorno del estado de ánimo</i>	13,33%	14,29%	16,67%
	<i>Trastorno de ansiedad</i>	10,00%	9,52%	11,11%
	<i>Trastornos psicóticos</i>	3,33%	4,76%	5,56%

Gráfico 2. Variación porcentual entre los resultados en las escalas según tiempo.

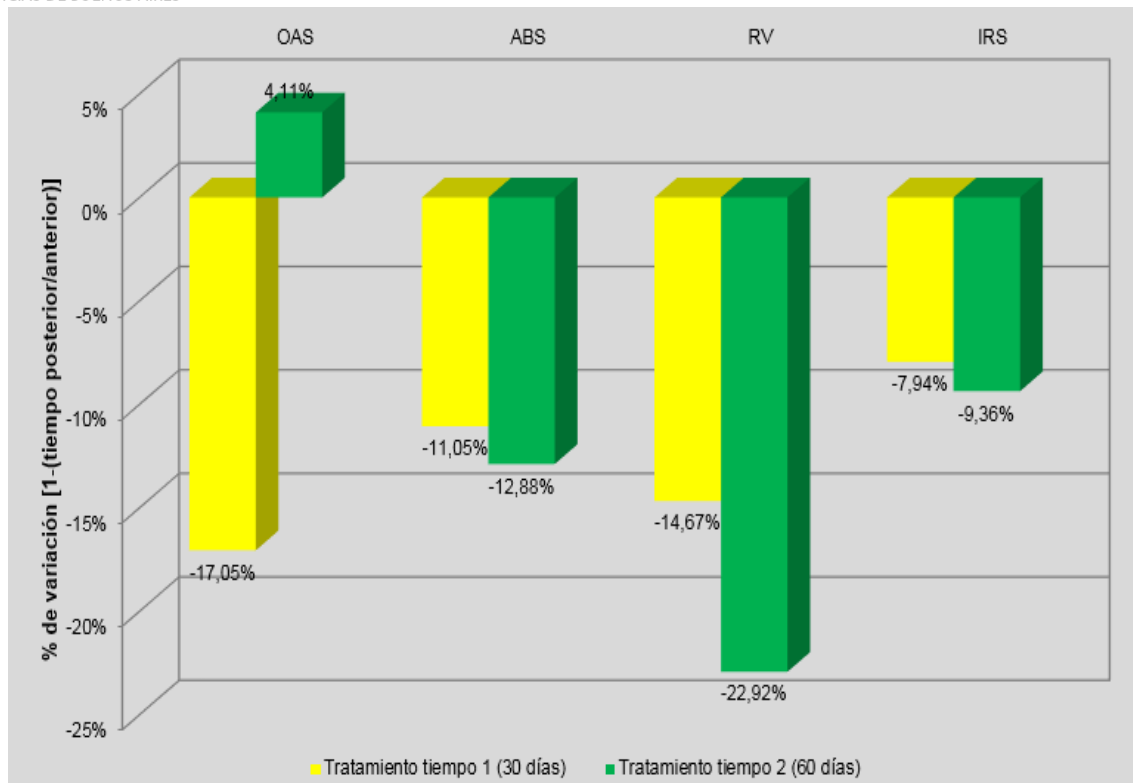


Gráfico 3. Variación porcentual entre los resultados de las escalas ABS y RV con significación estadística en función de los diagnósticos psicopatológicos (Eje I y II) de los pacientes y el tiempo de toma de las escalas.

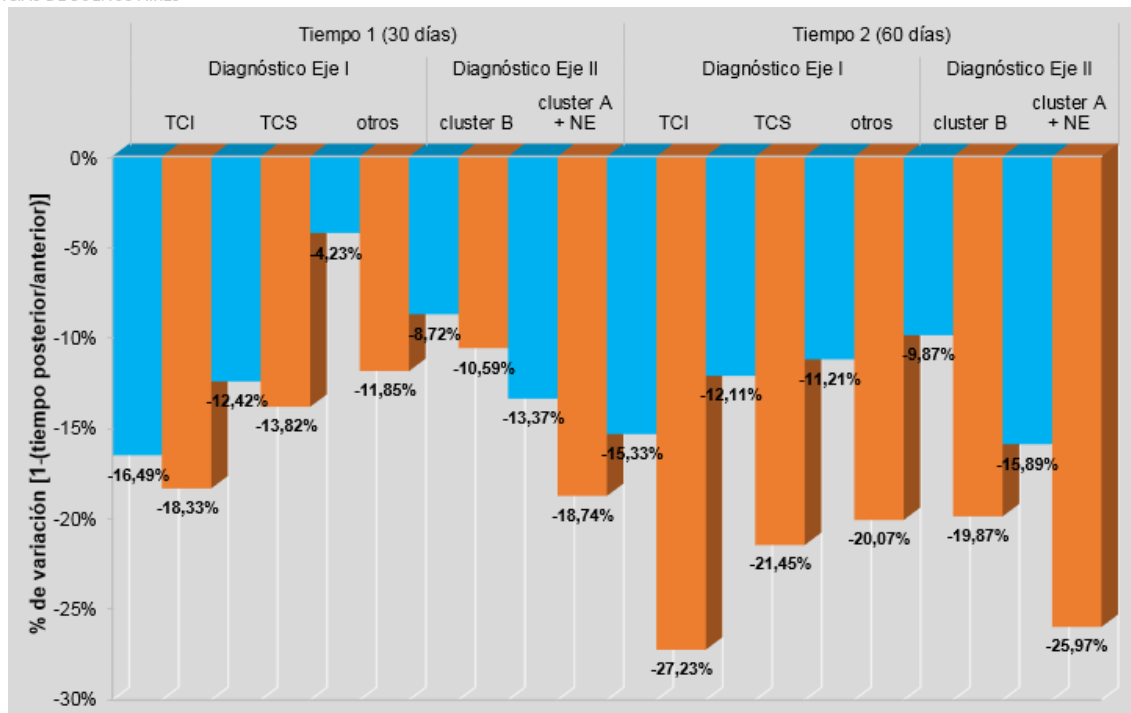


Gráfico 4. Variación porcentual entre los resultados en las subescalas de ABS según tiempo.

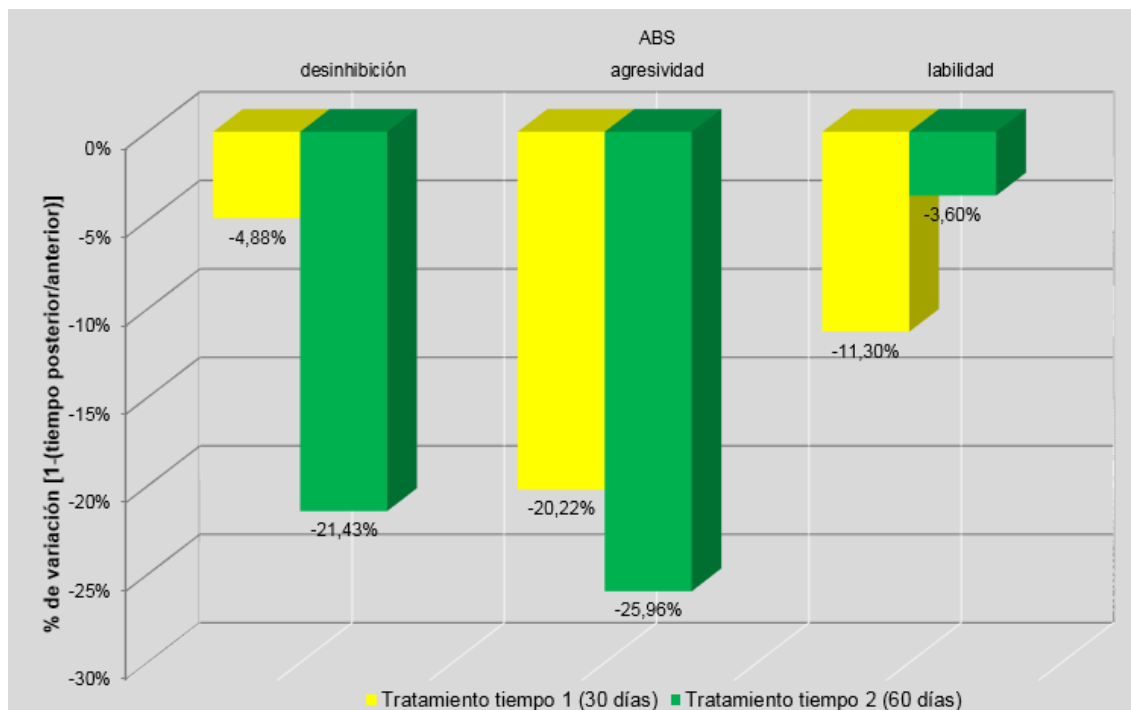




Gráfico 5. Variación porcentual entre los resultados significativos de las subescalas de la ABS en función de los diagnósticos psicopatológicos (Eje I y II) de los pacientes y el tiempo de toma de las escalas.

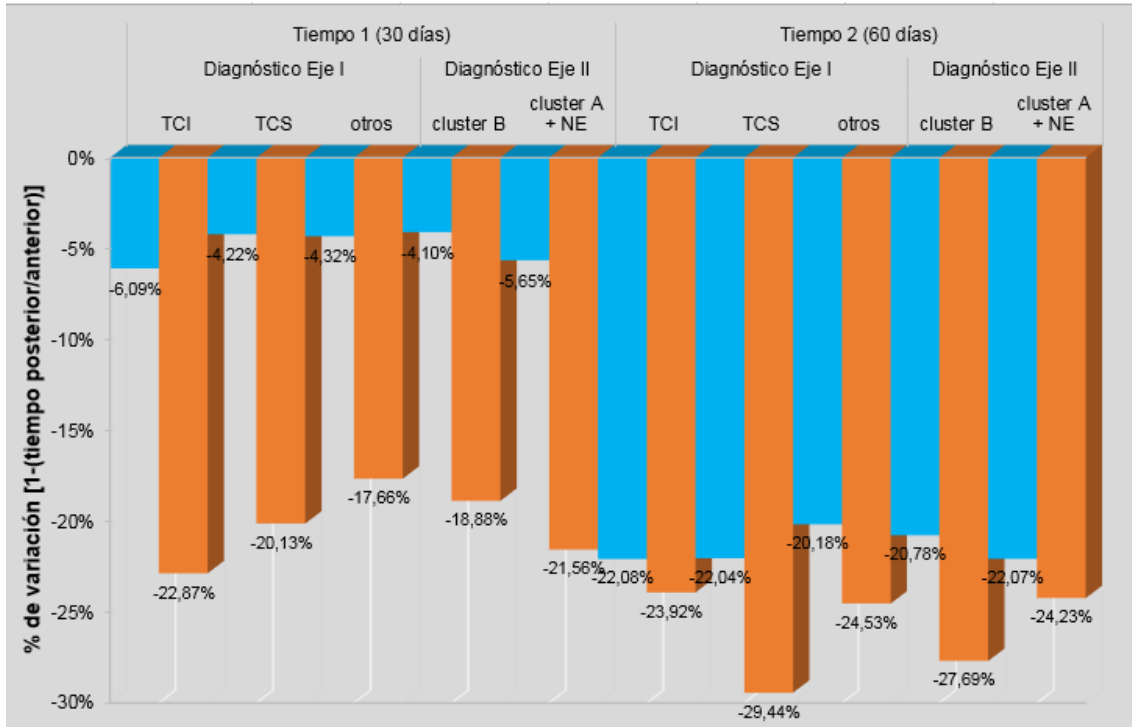


Gráfico 6. Variación porcentual entre los resultados en las subescalas de la IRS según tiempo de toma.

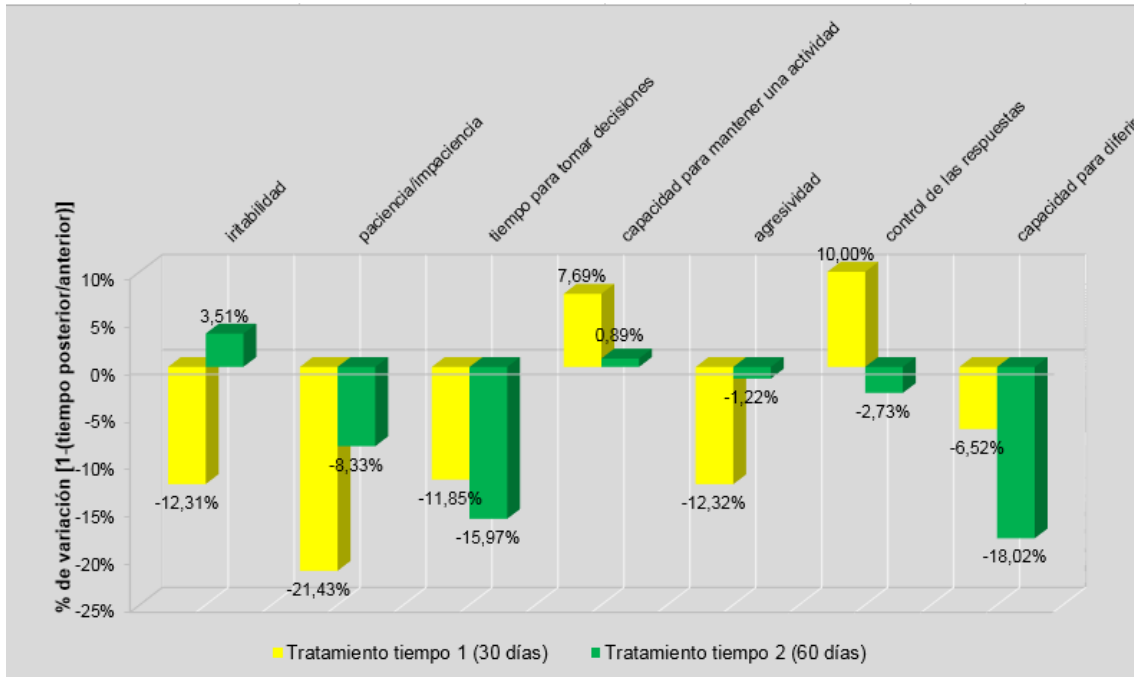


Gráfico 7. Variación porcentual entre los resultados significativos de las subescalas de la IRS en función de los diagnósticos psicopatológicos (Eje I y II) de los pacientes y el tiempo de toma de las escalas.

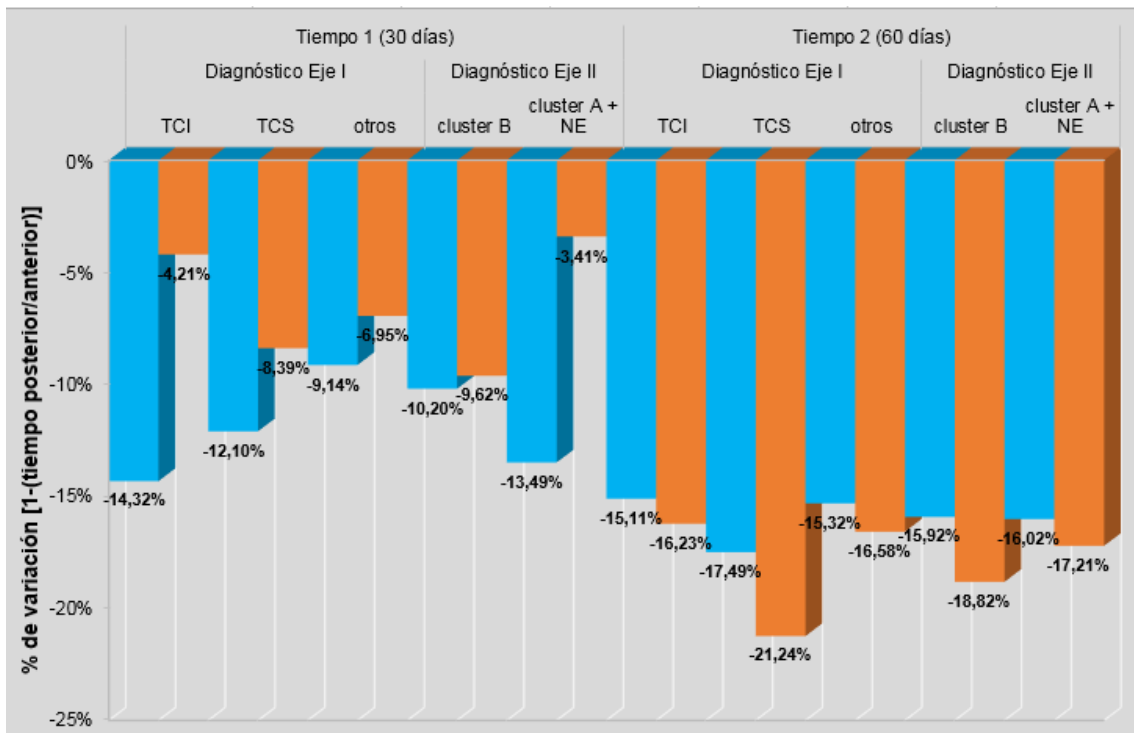




Gráfico 8. Variación porcentual entre los resultados significativos de las escalas en función del rango etario de los participantes.

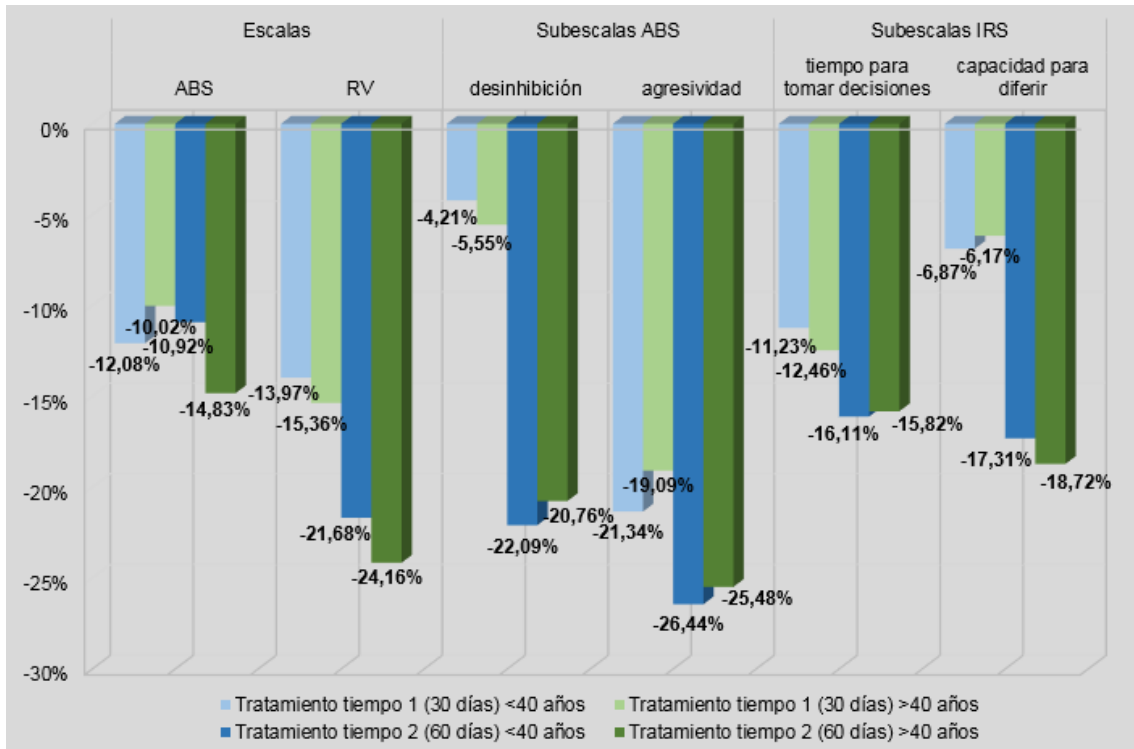


Gráfico 9. Correlación entre dosis indicada del ISRS y puntaje en 2 escalas en el tiempo 1.

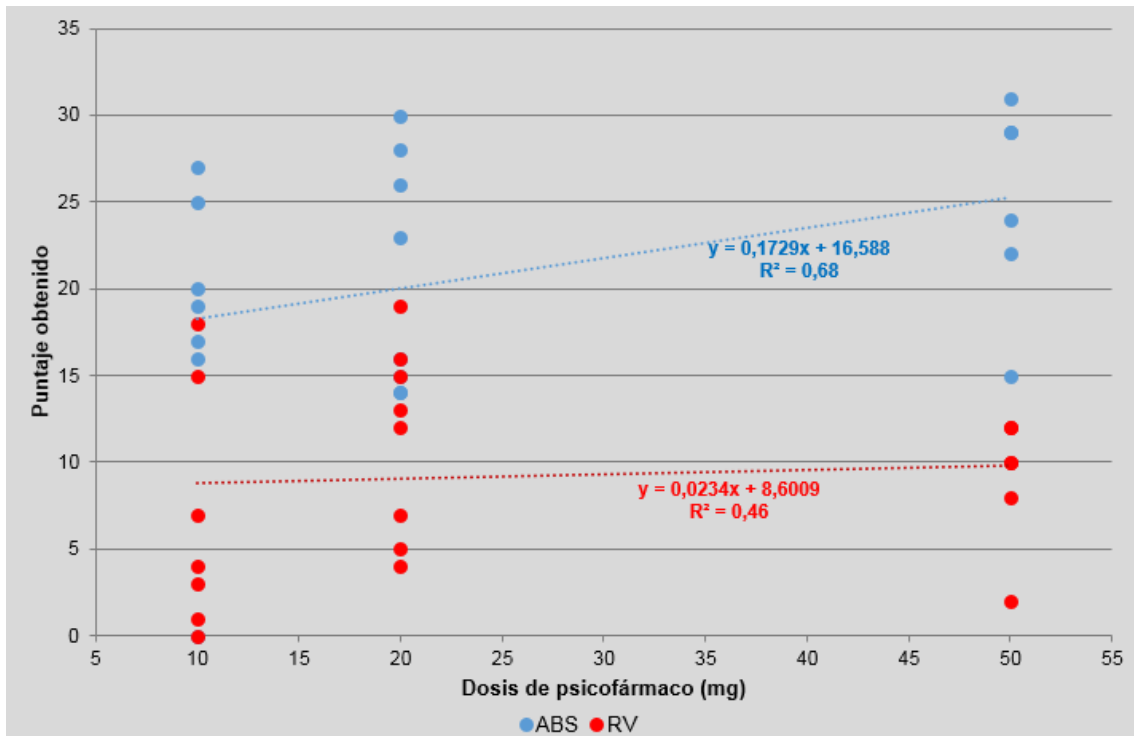




Gráfico 10. Correlación entre dosis indicada del ISRS y puntaje en 2 escalas, con especificación de subescalas, en el tiempo 2.

