

APORTACIONES DE LA
PSICOFARMACOLOGÍA AL
TRATAMIENTO DE LOS
TRASTORNOS DE LA
PERSONALIDAD (I):
FUNDAMENTOS
NEUROBIOLÓGICOS
Y PROBLEMAS
METODOLÓGICOS

CONTRIBUTIONS OF
PSYCHOPHARMACOLOGY
FOR THE TREATMENT OF
PERSONALITY DISORDERS (I):
NEUROBIOLOGICAL
FOUNDATIONS AND
METHODOLOGICAL PROBLEMS

CECILIO ÁLAMO

MARIANO BETÉS

*Departamento de Farmacología
Universidad de Alcalá*

FRANCISCO LÓPEZ-MUÑOZ

*Departamento de Farmacología
Universidad de Alcalá*

*Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Camilo José Cela, Madrid*

JUAN D. MOLINA

Unidad de Hospitalización

Hospital Psiquiátrico Dr. Lafora, Madrid

Departamento de Psicología

Universidad Camilo José Cela

e-mail: jdmolina@ucjc.edu

RESUMEN

Desafortunadamente, los trastornos de personalidad han sido excluidos habitualmente de los ensayos farmacológicos por problemas conceptuales o de medida. Esta falta de estudios, más que la existencia de evidencia negativa, ha llevado a que tradicionalmente se haya considerado que los sujetos con un trastorno de personalidad no se pudieran beneficiar de un adecuado tratamiento farmacológico. En este trabajo, revisaremos los correlatos

ABSTRACT

Unfortunately, personality disorders have been usually excluded from pharmacological trials due to conceptualization and measures problems. This lack of studies rather than negative evidence, has made that traditionally subjects suffering a personality disorder couldn't benefit from adequate drug treatment. In this work, we will review the neurobiological aspects of personality disorders clusters as proposed in the Diagnostic

neurobiológicos de los tres clusters de trastornos de personalidad aceptados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Consideraremos la acción de los psicofármacos en los trastornos de personalidad desde dos enfoques clásicos: una concepción diagnóstica o categorial, que propone que la medicación trata el trastorno en sí mismo; y otra, la adoptada en este artículo, sintomatológica o dimensional. Esta visión, propone que la medicación trata clusters de síntomas. Desde este punto de vista se revisa el tratamiento de cuatro grandes dimensiones relacionadas con los trastornos de personalidad: la organización cognitivo-perceptiva, la conducta impulsiva-agresiva, la inestabilidad afectiva y la dimensión inhibición-ansiedad. Finalmente, hemos realizado un análisis bibliométrico sobre las herramientas farmacológicas empleadas en los diferentes trastornos de personalidad en los estudios clínicos publicados en la literatura científica.

PALABRAS CLAVE

Trastornos de la personalidad, Psicofarmacología

and Statistical Manual of Mental Disorders. We will consider two conceptual frameworks for the pharmacotherapy of personality. The first one is categorial, proposing that medications treat the disorder itself. The second framework is dimensional and the one adopted in this article. It proposes that pharmacotherapy targets trait symptoms clusters. From this point of view, it does make sense treating symptoms such as cognitive-perceptive organization, affective instability, impulsive-aggressive behavior and inhibition-anxiety dimension. Finally, we have made a bibliometric analysis on the pharmacological tools used in different personality disorders in clinical studies published in scientific literature.

KEY WORDS

Personality disorder, Psychopharmacology

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, se ha considerado que los sujetos con un trastorno de personalidad no se podían beneficiar del tratamiento farmacológico. Incluso en la actualidad, el título de este trabajo podría ser considerado, por algunos lectores, contradictorio, ya que existe la convicción de que los fármacos pueden alterar el estado mental, pero intrínsecamente serían incapaces de modificar la personalidad. De hecho, la razón de los autores del DSM-III (Manual diagnóstico y esta-

dístico de los trastornos mentales) para dar trascendencia a los trastornos de personalidad fue la “acumulada evidencia de que la calidad y cantidad de los trastornos de personalidad preexistentes pueden influir la predisposición, manifestación, curso y respuesta al tratamiento de varias condiciones del eje I” (Frances, 1980). Esta aseveración parece indicar que el tratamiento de estos cuadros no es *per se* un objetivo relevante. En este sentido, muchos de los estudios se han enfocado hacia la relación de la influencia negativa de la psicopatología del eje II sobre el tratamiento de los trastornos del eje I. Por ello, los mismos, conceptualmente, no informan de la eficacia farmacológica en el tratamiento de los trastornos de personalidad (Sanislow y McGlashan, 1998). Sin embargo, la farmacoterapia se está convirtiendo en una práctica habitual en el tratamiento de los trastornos de personalidad, pese a que no existe ningún medicamento específicamente aprobado para este tipo de afecciones (DeBattista y Glick, 1995).

Los trastornos de personalidad se consideran como una encrucijada de teorías, investigación y conceptualizaciones (Endlerendler y Kocovski, 2002; Molina, Martín, Trabazo, López y Fernández, 2009). Pero en este cruce de caminos, los sujetos afectados de estos cuadros necesitan ser tratados. Se acepta, desde un acercamiento psicopatológico dimensional, que los trastornos de personalidad constituyen una afectación crónica del humor, impulsividad, agresividad, cognición o ansiedad, existiendo un correlato biológico, más o menos complejo, para varias de estas dimensiones. Este paradigma facilita y justifica el abordaje psicofarmacológico de los trastornos de personalidad. De hecho, diversos estudios basados en las dimensiones clínicas de estos trastornos sugieren que la psicofarmacología puede ser beneficiosa en la sintomatología de los trastornos del estado de ánimo, incluida la inestabilidad afectiva y la depresión transitoria, en la impulsividad y la agresividad, en los síntomas psicóticos y distorsiones cognitivas y en la ansiedad de estos sujetos (Trestman y cols., 2002).

Correlatos biológicos en los trastornos de personalidad

Los trastornos de la personalidad del *cluster* A incluyen el trastorno esquizotípico de la personalidad (TEsP), el trastorno paranoide (TPP) y el trastorno esquizoide (TEP). Se trata pues de los trastornos de la personalidad en los que es evidente una alteración de la organización cognitivo-afectiva. Su relación con la esquizofrenia ha ocasionado que la mayor parte de la investigación sobre este grupo se centre en el trastorno esquizotípico de la personalidad, cuya incidencia es más frecuente en los familiares de probandos esquizofrénicos que en los familiares de sujetos control (Siever, 1991). Dada su relación fenomenológica y genética con la esquizofrenia, el trastorno esquizotípico de la personalidad se asocia a la

hipótesis de la hiperactividad dopaminérgica. Asimismo, se ha observado que el ácido homovanílico (AHV), metabolito principal de la dopamina, se encuentra elevado en pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad, tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) como en plasma. Estos datos dan a entender que dicha elevación se correlaciona significativamente con criterios pseudopsicóticos para este trastorno (Siever y cols., 1993).

En una segunda categoría o *cluster* B de los trastornos de la personalidad, se encuentran los trastornos antisocial (TAP), límite (TLP), histriónico (THP) y narcisista (TNP) de la personalidad. Estos pacientes presentan una conducta violenta en la dimensión impulsiva-agresiva, siendo el TLP y THP los más representativos en cuanto a inestabilidad afectiva. Los individuos con estos trastornos manifiestan de manera principal, por tanto, impulsividad, agresividad y disregulación emocional, dándose una especial superposición entre el TAP y el TLP, de la misma manera que ocurre entre los trastornos de la categoría o *cluster* A y la esquizofrenia. En los trastornos de la personalidad, en general, y en la conducta agresiva-impulsiva, en particular, se ha estudiado de forma extensa el sistema de neurotransmisión serotoninérgico, dado que su papel en la regulación agresividad-impulsividad es destacable, y esto es especialmente claro en individuos con trastorno de la personalidad. Esta relación se puso de manifiesto gracias a los estudios sobre relaciones inversas entre la agresividad y las medidas de la función de la serotonina (5-HT) central, llevados a cabo por Brown y cols. (1979), quienes concluyeron que existía una relación inversa entre las concentraciones en LCR de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), principal metabolito de la serotonina, y la historia de conducta agresiva real en hombres con una variedad de diagnósticos de trastornos de la personalidad. Este hallazgo ha incluido, en su forma más reciente, una triple relación entre las variables de historia de agresividad del sujeto, intentos de suicidio y disminución de 5-HIAA en el LCR, por lo que una historia de agresividad e intento de suicidio se correlaciona de modo directo entre sí, según los datos de Brown y cols. (1982), pero de forma inversa con la concentración de 5-HIAA en el LCR. Otros datos apuntan hacia la disminución de los niveles de 5-HIAA en agresores violentos impulsivos con diversos trastornos de la personalidad, pero no en los no impulsivos, lo que sugiere una asociación entre agresión impulsiva y concentraciones disminuidas de 5-HIAA en el LCR (Linnoila y cols., 1983). Por lo tanto, es posible encontrar también una baja concentración de 5-HIAA en el LCR en sujetos altamente agresivos.

En comparación con la 5-HT, los datos publicados sobre la implicación de otros neurotransmisores y las dimensiones conductuales más notables en rela-

ción con los trastornos de la personalidad del grupo B son mucho más escasos. Aún así, se ha descrito una correlación positiva entre las concentraciones en el LCR de metoxi-hidroxi-fenilglicol (MOPEG), principal metabolito de la noradrenalina (NA), y agresividad en los trastornos de la personalidad, del mismo modo que se ha encontrado una ligera correlación positiva entre NA e impulsividad (Siever y Trestman, 1993). Sin embargo, desde las investigaciones más recientes de Coccaro y cols. (2003), también se han aportado datos sobre una relación inversa entre la concentración en plasma de MOPEG y la historia vital de agresividad en hombres con trastorno de la personalidad. Por otro lado, y en relación al TLP, se ha hallado que los sujetos con este trastorno muestran una reducción de los niveles de MOPEG en relación a los sujetos con trastornos de la personalidad no límite. En cuanto a otras catecolaminas, como la dopamina (DA), los datos son mucho más limitados, a la par que contradictorios, en cuanto a su función en la agresividad en sujetos con trastorno de la personalidad. Existen, igualmente, escasos estudios acerca de la función de la acetilcolina en trastornos de la personalidad, aunque los escasos resultados parecen sugerir que el rasgo de labilidad afectiva en los pacientes con TLP puede estar mediado, en parte, por una mayor sensibilidad a este neurotransmisor (Steinberg y cols., 1997).

Por último, los trastornos de personalidad que conforman el *cluster* C son los trastornos por evitación (TEvP), trastorno dependiente (TDP) y trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (TOCP). La manifestación de angustia, que puede ser expresada en forma de rigidez, es un dato característico de este tercer grupo de trastornos de personalidad, que puede adquirir una gran similitud con la fobia social generalizada del eje I, existiendo, por tanto, un alto grado de comorbilidad entre ambos diagnósticos (Dahl, 1996). Los trastornos de este *cluster* son los que han recibido una menor atención desde el punto de vista de la investigación neurobiológica. Sin embargo, sí se han identificado bajas concentraciones de metabolitos dopaminérgicos en el LCR de pacientes con trastorno de fobia social (Johnson y cols., 1994), entidad que se superpone en gran medida con el trastorno de la personalidad por evitación. Con respecto al sistema serotoninérgico, los pacientes con ansiedad social tienen mayores respuestas al cortisol por agentes serotoninérgicos (Tancer y cols., 1999), del mismo modo que los trastornos fóbicos sociales responden positivamente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

BASES NEUROBIOLÓGICAS PARA EL ABORDAJE PSICOFARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DE PERSONALIDAD: DEL MODELO CATEGORIAL AL DIMENSIONAL

En el presente trabajo intentaremos realizar un acercamiento, en parte hipotético, de las posibles bases que justificarían el uso de psicofármacos en los trastornos de personalidad. En líneas generales, consideraremos la acción de los psicofármacos en los trastornos de personalidad desde dos enfoques clásicos: una concepción diagnóstica o categorial y otra sintomatológica o dimensional (Goti y cols., 2002; Kapfhaummer y Hippus, 1998; Navarro y Cavas, 2001).

El modelo categorial está caracterizado por un conjunto de rasgos que definen cada entidad psiquiátrica, en nuestro caso, cada trastorno de personalidad. Esta clasificación, no exenta de críticas, es útil desde el punto de vista clínico, ya que, entre otras cosas, permite encuadrar el diagnóstico dentro de las categorías del DSM-IV y del CIE-10 (versión 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades). Sin embargo, este modelo es de difícil interpretación biológica, al estar compuesto de múltiples rasgos. Por este motivo, se ha generado un gran interés por el modelo dimensional, debate que no es ajeno a otras áreas de la psiquiatría, ya que da más opciones de tratamiento sintomatológico desde una perspectiva neurofarmacológica. De hecho, se han aportado argumentos para una clasificación basada en rasgos que sustituya al eje II actual en las futuras clasificaciones del DSM (Tyrrer y Simonssen, 2003).

La **perspectiva categorial** aceptaría una acción directa de los psicofármacos sobre la personalidad alterada, concebida como una constitución de base fundamentalmente biológica. En ese sentido, las patologías del eje I y los trastornos del eje II formarían parte de un mismo espectro, con una base biológica común y diferentes niveles de afectación. En este modelo, los trastornos de personalidad (eje II) se encontrarían a caballo entre el eje I y la normalidad, considerándose por tanto al trastorno de personalidad como una forma leve o intermedia (Akiskal, 1981; Pérez y cols, 2003).

Según el esquema propuesto, los psicofármacos actuarían sobre los trastornos de personalidad del grupo A del DSM-IV, sujetos con personalidad **“rara o excéntrica”**, que incluye los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, de forma similar a como lo harían sobre la esquizofrenia. De estas tres entidades del grupo A, el trastorno esquizotípico de la personalidad ha sido el mejor estudiado desde el punto de vista genético, psicobiológico y clíni-

co, presentando anomalías neuropsicológicas y del pensamiento, aislamiento social, dificultad de relaciones interpersonales, falta de atención y alteraciones en el procesamiento de la información, comunes con las exhibidas por los pacientes esquizofrénicos. En estos trastornos, la dimensión psicopatológica más llamativa es la desorganización cognitiva (Kirrane y Siever, 2000; Goti y cols., 2002; Trestman y cols., 2002). Además, existen conexiones neurobiológicas con la esquizofrenia en los pacientes con trastorno esquizotípico. Como se ha comentado, se ha observado una correlación entre el AHV, principal metabolito de la dopamina, y la sintomatología psicótica en ambos tipos de pacientes. Asimismo, el déficit de AHV se asocia con una disminución del rendimiento cognitivo en pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad y síntomas deficitarios en familiares de estos sujetos. Por otra parte, la anfetamina, agonista dopaminérgico, agrava la sintomatología psicótica y mejora los síntomas deficitarios cognitivos y negativos en ambos cuadros. Todos estos datos parecen apoyar el concepto de que los trastornos del grupo A, en especial el trastorno esquizotípico de la personalidad, guarda relación con la esquizofrenia, lo que justificaría el empleo de antipsicóticos en estos cuadros (Goti y cols., 2002; Kirrane y Siever, 2000; Trestman y cols., 2002).

Una hipótesis unitaria similar se podría aplicar a los trastornos del grupo B, sujetos con una personalidad **“exuberante o espectacular”**, donde se engloban los trastornos límite, narcisista, histriónico y antisocial de la personalidad, por su relación biológica con las patologías por abuso de sustancias, trastornos de alimentación y somatomorfos. De los trastornos de personalidad del grupo B, el más estudiado y el que más controversia presenta, es el trastorno límite de personalidad (TLP) que, como señalan Rubio y cols. (2003) “es, con toda seguridad, el concepto más desafortunado para denominar este trastorno”. De hecho, la denominación límite es una secuela histórica de cuando este trastorno se consideraba fronterizo entre las psicosis y las neurosis. Por su parte, la CIE-10 ha propuesto el término “trastorno por inestabilidad emocional”. En estos sujetos son frecuentes las manifestaciones explosivas, incluso violentas, con intentos suicidas y comportamiento amenazante, al ser frustrados en sus actos impulsivos. Es frecuente el abuso de sustancias psicoactivas como mecanismo de huida (Rubio y cols., 2003; Trestman y cols., 2002). Desde el punto de vista biológico, la investigación sobre las bases biológicas del TLP se ha centrado primariamente en la relación entre impulsividad-agresividad, dimensión poco selectiva, y disfunción serotoninérgica (Silk, 2000; Skodol y cols., 2002). En menor medida se ha estudiado la relación entre las alteraciones emocionales y el desequilibrio funcional de los sistemas colinérgico, noradrenérgico y gabaérgico (Gurvits y cols., 2000; Skodol y cols.,

2002). En la actualidad, la participación dopaminérgica, pese a no existir apenas estudios directos de su implicación en el TLP, es importante, tal como lo avalan las pruebas experimentales disponibles, en especial, los estudios de neuroimagen y la respuesta a los antipsicóticos (Friedel, 2004). Por tanto, parecen estar implicados varios sistemas de neurotransmisión, lo que explicaría el uso de todo el espectro de psicofármacos (antipsicóticos, eutimizantes, antidepresivos, ansiolíticos), para el tratamiento del TLP (Rubio y cols., 2003).

Finalmente, la acción psicofarmacológica sobre los trastornos del grupo C, caracterizados por personalidades “*ansiosas o temerosas*”, entre los que se encuentran los trastornos de personalidad por evitación, dependiente y obsesivo-compulsivo de la personalidad, se basaría en su relación biológica con diversos trastornos de ansiedad, somatización y del estado de ánimo (Navarro y Cavas, 2001). En estos sujetos, suele aparecer una extrema sensibilidad al rechazo (timidez patológica), junto con una conducta de evitación. Desde el punto de vista biológico, existe un aumento tónico de actividad simpática y un aumento de cortisol ante estímulos serotoninérgicos. Algunos estudios sugieren una relación entre aumento de actividad serotoninérgica y conductas de evitación. Estos hallazgos biológicos, junto con la clínica inclinan al tratamiento ansiolítico y antidepresivo de estos cuadros (Trestman y cols., 2002).

El **abordaje dimensional** farmacológico se centraría sobre el sustrato biológico de las dimensiones más que sobre las categorías diagnósticas. Los psicofármacos actuarían intentando normalizar el funcionamiento del neurotransmisor responsable de las agrupaciones de síntomas psicopatológicos específicos (Kaphaumer y Hippus, 1998). Según Siever y Davis (1991), existen cuatro dimensiones psicopatológicas: la organización cognitivo-perceptiva, la impulsividad-agresividad, la inestabilidad afectiva y la ansiedad-inhibición. Estas dimensiones pueden orientar el tratamiento psicofarmacológico (Hirschfeld, 1997). Dentro de este segundo tipo de abordaje terapéutico, el modelo de Cloninger (2000) distingue cuatro dimensiones dependientes del temperamento y tres dependientes del carácter. Para estas dimensiones, se ha elaborado una escala autoaplicada (TCI: *Temperament and Character Inventory*) reproducible a lo largo del tiempo (Cloninger, 2002). Según este autor, cada una de estas dimensiones guarda relación con algún neurotransmisor y se puede predecir la respuesta al tratamiento farmacológico en función de las dimensiones de cada individuo. En este sentido, los distintos psicofármacos actuarían sobre cada rasgo (impulsivo, agresivo-ansioso, inestabilidad afectiva o depresivo) con diferente eficacia.

Desde la perspectiva dimensional, existen datos neurobiológicos que permiten realizar un acercamiento al tratamiento de los síntomas de estos trastornos

que, dicho sea de paso, no son exclusivos de estas patologías. Las hipótesis que relacionan una determinada dimensión con un trastorno concreto y específico de un sistema de neurotransmisión, tienen valor desde el punto de vista académico, pero con seguridad se alejan de la realidad. Las interacciones entre distintos sistemas de neurotransmisión, tanto desde el punto de vista fisiológico como fisiopatológico son más la norma que la excepción. Por otra parte, es necesario pensar que los hallazgos bioquímicos observados en distintas patologías, pueden estar en la base o ser una consecuencia del cuadro estudiado. En este sentido, una alteración de un sistema de neurotransmisión puede estar provocando el cuadro clínico o ser una respuesta, incluso protectora, del organismo ante la enfermedad. Con estas consideraciones en mente, recogeremos algunos de los eventos neurobiológicos que se han relacionado con las dimensiones más importantes presentes en los trastornos de personalidad.

Las dimensiones psicopatológicas en los trastornos de personalidad

Se van a comentar cuatro grandes dimensiones relacionadas con los trastornos de personalidad: la organización cognitivo-perceptiva, la conducta impulsiva-agresiva, la inestabilidad afectiva y la dimensión inhibición-ansiedad.

a) La organización cognitivo-perceptiva de la personalidad está especialmente alterada en el trastorno esquizoide, esquizotípico, de inestabilidad emocional y antisocial de la personalidad. Los síntomas cognitivos más frecuentemente observados en los trastornos de personalidad son los pensamientos autorreferenciales, las ilusiones, la desrealización, la despersonalización y la ideación paranoide. Hay también intensos episodios micropsicóticos o psicóticos breves, más frecuentes en los esquizotípicos, con aislamiento, abandono, ilusiones recurrentes y extravagancias, y en los TLP, con ansiedad como respuesta a estrés, pérdidas o labilidad afectiva (Soloff, 2000). En estos sujetos, está afectado el mecanismo básico de discriminación entre estímulos relevantes e irrelevantes, lo que provoca disfunciones en la capacidad de atención y de mantenimiento del curso del pensamiento y la acción. Son sujetos incapaces de organizar adecuadamente los estímulos.

La base neurobiológica de estas alteraciones es desconocida, aunque guarda similitud con los observados en la esquizofrenia, trastorno en el que se presenta hipofunción dopaminérgica cortical frontal e hiperfunción en las áreas subcorticales, que se manifiesta por un déficit cogniti-

vo caracterizado por dificultad en aprendizaje, memoria, razonamiento y funciones ejecutivas (Carrasco y Díaz, 2003). Asimismo, estas manifestaciones clínicas guardan, en cierta medida, relación bioquímica y clínica con el síndrome deficitario provocado por los antipsicóticos clásicos, a veces confundidos con algunos síntomas negativos de la esquizofrenia. En este sentido, estudios de neuroimagen en sujetos con TLP indican la existencia de cambios estructurales (en concreto, disminución de volumen) y funcionales (sobre todo alteraciones en el metabolismo de la glucosa y reducción de N-acetil-aspartato, considerado un medidor de integridad neuronal) en zonas críticas para la actividad cognitiva, como son el lóbulo frontal y el hipocampo. Todo ello parece indicar que los trastornos cognitivos no psicóticos, observados sobre todo en el TLP y esquizotípico, son consecuencia de un déficit de la función dopaminérgica prefrontal.

Datos experimentales indican la importancia de los receptores D₁ corticofrontales en estos procesos. El estímulo de estos receptores eleva los niveles de acetilcolina, lo que mejora el rendimiento cognitivo en animales de experimentación. Es destacable que la administración de antipsicóticos atípicos eleva los niveles de acetilcolina en la corteza prefrontal, sin modificarlos en el núcleo estriado ni en el accumbens. Este efecto no se observa con los neurolépticos clásicos. Asimismo, la interacción glutamatérgica con estos receptores parece importante, ya que los antagonistas del receptor del glutamato empeoran el rendimiento cognitivo, mientras que el glutamato aumenta los receptores D₁ (Friedel, 2004).

Otros síntomas de desorganización cognitiva son los que se conocen como de tipo psicótico, micropsicótico o episodios psicóticos breves. Los signos más característicos son el pensamiento mágico, las ideas de referencia y la distorsión perceptual. Desde el punto de vista clínico, estas manifestaciones guardan relación con la sintomatología positiva de la esquizofrenia y se acompañan de un aumento de la actividad dopaminérgica, manifestada por un incremento del ácido homovanílico (AHV), principal metabolito de la dopamina. Estos síntomas se agravan con la administración de sustancias que potencian dicho funcionalismo dopaminérgico, como la anfetamina o el metilfenidato (Friedel, 2004).

Dentro de esta dimensión cognitivo-perceptiva es de destacar el rasgo exploratorio o “búsqueda de novedades” de Cloninger, que se asocia a conductas de acción, búsqueda de sensaciones excitantes, evitación de la monotonía, etc., y que está presente en el TLP, histriónico y antisocial de

la personalidad, así como en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Este rasgo exploratorio está relacionado con una hiperfunción dopaminérgica subcortical y las sustancias que potencian este sistema, como cocaína o anfetamina, aumentan la actividad exploratoria. De hecho, se ha podido constatar una correlación positiva entre las concentraciones de AHV en LCR de sujetos con trastorno de personalidad (Mitropoulou y cols., 2003), o el aumento del funcionamiento dopaminérgico, manifestado por liberación de hormona del crecimiento (GH) y prolactina (PRL) inducida por bromocriptina (Gerra y cols., 2000), y el grado de búsqueda de novedades en el cuestionario tridimensional de personalidad.

En estos estudios, la implicación de noradrenalina es menos clara, aunque existen datos a su favor en la literatura. Además, se ha observado una correlación entre aumento de función noradrenérgica y extroversión en jugadores compulsivos. Otros marcadores biológicos relacionados con las conductas de búsqueda son la actividad MAO plaquetaria disminuida y los niveles de testosterona (Carrasco y Díaz, 2003).

b) La conducta impulsiva-agresiva (conducta violenta) se manifiesta en forma de agresión impulsiva, comportamiento amenazante e intentos de suicidio, accesos de ira, impulsividad ante drogas, alcohol, sexo o alimento. Es un rasgo frecuente del trastorno límite, histriónico, antisocial y narcisista de la personalidad, así como del trastorno explosivo intermitente y de otros trastornos del control de los impulsos. No obstante, esta dimensión no es exclusiva de los trastornos de la personalidad, ya que puede estar presente en otros cuadros psiquiátricos y orgánicos. Dentro de esta dimensión cabe resaltar, por su propia naturaleza y por su trascendencia, la conducta suicida. A pesar de encontrarse íntimamente ligado a la enfermedad mental, también hay que tener presente que el suicidio no es propio o característico de todos los pacientes afectados de trastornos psiquiátricos. Los trastornos mentales que tradicionalmente se vincularon de forma más estrecha al comportamiento suicida son el trastorno depresivo mayor, la dependencia al alcohol, la esquizofrenia y los trastornos de la personalidad, aunque los trastornos afectivos han sido generalmente los más estudiados en relación con la comisión del acto suicida. Con respecto a los trastornos de la personalidad, por lo general, estos se asocian más a actos suicidas no fatales que suicidios consumados, siendo el TLP y el trastorno antisocial de la personalidad los que muestran una mayor evidencia de relación con la conducta suicida (Paris, 2003).

La naturaleza íntima de estas conductas impulsivas-agresivas, aún siendo una de las dimensiones más estudiadas, es desconocida, pero parece evidente que posee una génesis multifactorial, donde tienen cabida factores de predisposición hereditaria, ambientales y neurobiológicos. Entre estos últimos, los neurotransmisores y neuromoduladores parecen jugar un papel importante en la estimulación y la inhibición de la conducta externa, por lo que podrían ser sistemas básicos implicados en la impulsividad y la agresividad. De hecho, teorías recientes proponen, como fundamento neuroquímico, una reducción del funcionalismo serotoninérgico, junto a una alteración funcional del sistema noradrenérgico y una hiperfunción dopaminérgica. Además, otros sistemas neuroquímicos, como el colinérgico, gabérgico, melatoninérgico, opioidérgico o glutamatergico, podrían estar implicados en este tipo de conductas (López-Muñoz y cols., 1999; López-Muñoz y cols., 2000). Además, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), así como el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, son de vital importancia para su estudio, dado que, al menos en relación con la conducta suicida, influyen de manera significativa (Van Praag, 1986a).

Entre los neurotransmisores implicados en esta dimensión destaca la 5-HT. Existen numerosas pruebas de la existencia de un déficit funcional serotoninérgico, manifestado por una disminución de sus metabolitos y menor respuesta a agentes serotoninérgicos, con aumento de la auto y heteroagresividad (López-Muñoz y cols., 1999; López-Muñoz y cols., 2001a; Trestman y cols., 2002). En suicidios violentos, las concentraciones de 5-HT central y plaquetaria son significativamente menores que las de individuos fallecidos por causas no violentas (Shaw y cols., 1967; Frances y cols., 1986; Coccaro, 1992; Goveas y cols., 2004). De igual modo, la respuesta de la prolactina a la fenfluramina, marcador del funcionalismo serotoninérgico, está disminuida en sujetos con conducta violenta. Asimismo, se ha descrito una disminución de la actividad monoaminoxidasa (MAO) en individuos violentos y en pacientes con trastornos en el control de los impulsos (Carrasco y cols., 1994) que se acompaña de una disminución en la concentración en LCR del principal metabolito de la serotonina, el 5-HIAA, reflejo de la actividad serotoninérgica central. Este metabolito, se encuentra disminuido en roedores con conductas agresivas, así como en individuos, con trastornos afectivos o de la personalidad, con conductas suicidas o agresivas de tipo impulsivo. Todos los datos comentados apuntan a que la reducción de

las tasas de 5-HIAA en LCR, se correlaciona de forma específica con la agresividad de tipo impulsivo, y no con la de tipo premeditado (Van Praag, 1986b; López-Ibor y cols., 1990). De hecho, algunos autores han propuesto a los niveles de 5-HIAA en LCR y la respuesta de prolactina a fenfluramina como marcadores biológicos de la agresividad impulsiva (Coccaro y cols., 1997; López-Muñoz y cols., 1999; López-Muñoz y cols., 2001a; Virkkunen y cols., 1989). Finalmente, estudios de neuroimagen demuestran, de forma consistente, la existencia de una hipofunción serotoninérgica en la corteza prefrontal medial, que se correlaciona con el grado de impulsividad agresiva de sujetos con TLP. Estos estudios sugieren que el circuito fundamental que relaciona la corteza prefrontal con la amígdala esté conservado, pero no puede ser modulado adecuadamente por el déficit serotoninérgico (Best y cols., 2002).

Si nos atenemos exclusivamente a los actos suicidas, los déficit serotoninérgicos han sido constatados mediante el estudio de cerebros postmortem de sujetos que realizaron suicidios consumados, habiéndose encontrado una alteración de los subtipos de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, sobre todo en casos de suicidio consumado en adolescentes, los cuales presentaban un aumento en la densidad de los receptores 5-HT_{2A}, así como un aumento de la expresión proteica de su mRNA en córtex prefrontal e hipocampo. La evidente disminución de los niveles de 5-HIAA en la recurrencia de actos suicidas ha sido señalada como elemento predictor fundamental de estas conductas, aunque no puede considerarse un marcador definitivo para el riesgo de suicidio. Dicha conducta ha quedado unida a los trastornos por déficit de control de impulsos en cuanto a investigación biológica se refiere, dado que estos se relacionan con la hipofunción serotoninérgica (Mann y cols., 1999). Este rasgo serotoninérgico se asocia a alteraciones metabólicas del mencionado eje HHA, responsable de la hipercortisolemia observada tanto en pacientes con intento de suicidio como en casos de suicidio consumado. Asimismo, se ha observado en ambos casos un incremento de sensibilidad de los receptores glucocorticoides y mineralocorticoides.

Otro sistema de neurotransmisión implicado en el origen de las conductas agresivas es el noradrenérgico (López-Muñoz y cols., 2001b). Así, se ha observado una correlación entre aumento de función noradrenérgica e irritabilidad y hostilidad verbal en individuos con TLP. Igualmente, se han determinado niveles elevados de 3-metoxi-4-hidroxi-fenil-etilen-gli-

col (MOPEG), un metabolito de la noradrenalina, en la orina de suicidas y en LCR de sujetos con acentuadas conductas agresivas (Maiuro y Avery, 1996; Tripodianakis y cols., 2002). También existen datos que indican un incremento de la expresión de la proteína tirosina-hidroxilasa (TH), y de la densidad de los receptores α_2 - y β_2 -adrenérgicos en el cerebro postmortem de las víctimas de suicidio. Asimismo, se ha hallado un aumento de la respuesta de la GH a la administración de clonidina, un agonista α_2 -adrenérgico, en pacientes con agresividad impulsiva (Coccaro y cols., 1991). Hay que resaltar la existencia de una importante interacción funcional entre los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico que, actuando sobre receptores α_2 presinápticos serotoninérgicos (heterorreceptores), modula la liberación de serotonina. No obstante, es de destacar que además de este incremento de actividad, la disminución del funcionalismo noradrenérgico también aumenta la agresión impulsiva, apareciendo niveles de MOPEG inversamente correlacionados con historial agresivo en sujetos con trastornos de personalidad (Coccaro y cols. 2003). En este sentido, Siever y Davis (1991) proponen que la afectación de los distintos sistemas de neurotransmisión podría dar lugar a manifestaciones clínicas diferentes en la expresión de la agresividad. Así, la hipofunción serotoninérgica se asociaría a conductas agresivas de tipo impulsivo y la actividad noradrenérgica marcaría la dirección de la agresividad, de forma que cuando este sistema está hiperfuncionante se dirigiría hacia el ambiente externo y cuando está hipofuncionante la violencia se dirige hacia el propio individuo, como sucede en los pacientes agresivos con riesgo de suicidio (López-Muñoz y cols., 1999).

La neurotransmisión dopaminérgica mesolímbica, que modula las respuestas afectivas al medio, también parece estar alterada en casos de agresividad. En este sentido, hay que recordar que áreas cerebrales, tan importantes en la génesis de las conductas agresivas, como la amígdala, son extremadamente ricas en neuronas dopaminérgicas. El aumento de la actividad dopaminérgica aumenta la agresión irritativa y descende el índice de habituación ante las crisis agresivas. Existen además evidencias de una interacción entre dopamina y serotonina en las conductas impulsivas. La liberación de dopamina en el núcleo accumbens, provocada por la mayoría de drogas de abuso, está modulada por receptores 5HT₂. La disminución del funcionamiento serotoninérgico frontoestriatal, descrita en distintos sujetos con conducta impulsiva, no modula la

recompensa dopaminérgica inducida por las drogas. Además, en sujetos con conducta violenta, el grado de “psicopatía” se relaciona con concentraciones bajas de 5-HIAA y altas de AHV, metabolito de la dopamina (Friedel, 2004). Investigaciones recientes han encontrado alteraciones de las tasas de dopamina, AHV y ácido dihidrofenilacético (DOPAC) en pacientes con depresión que habían incurrido en un intento de suicidio, siendo dichos niveles significativamente menores que en pacientes deprimidos no suicidas (Mann y Currier, 2007).

También se han involucrado otros sistemas de neurotransmisión en el origen de la agresividad, como el opioidérgico, el colinérgico y el gabérgico. En animales con conductas agresivas inducidas, se detectaron niveles tres veces superiores de b-endorfina en LCR. En pacientes con ideación suicida se ha observado un aumento de receptores opioides m en la corteza frontal y en el núcleo caudado, que disminuyen tras la administración de agentes antidepresivos (Alamo y cols., 1998). En relación con la implicación del sistema colinérgico, se ha descrito que ciertos pesticidas organofosforados, que aumentan los niveles de acetilcolina, pueden inducir conductas agresivas y violentas. El ácido gamma-amino-butírico (GABA) también parece jugar algún papel en la etiología de la agresividad, en este caso de tipo inhibitorio. De hecho, las benzodiazepinas, agentes que aumentan la actividad gabérgica central, disminuyen la agresividad en numerosos modelos animales (López-Muñoz y cols., 1999; López-Muñoz y cols., 2000).

- c) La inestabilidad afectiva** es otra característica del TLP y puede presentarse también en el trastorno histriónico. Se sugiere una vulnerabilidad genética en estos sujetos. Desde el punto de vista biológico, la inestabilidad afectiva se ha relacionado con una hiperactividad colinérgica y noradrenérgica y con hipoactividad serotoninérgica (Carrasco y Díaz, 2003). En efecto, se ha podido comprobar que el inhibidor de la colinesterasa fisostigmina desencadena cuadros depresivos en estos sujetos y no en otros trastornos de personalidad, lo que implica una hipersensibilidad colinérgica en la inestabilidad anímica (Steimberg y cols., 1997). Demostrar la participación serotoninérgica y noradrenérgica en el *rasgo afectivo* puro del trastorno de personalidad es complejo, habida cuenta de la amplia comorbilidad de este rasgo del eje II con los cuadros depresivos y bipolares del eje I. Así, se sabe que el funcionamiento noradrenérgico podría participar en alguno de los síntomas de los sujetos con TLP, como por ejemplo, la correlación entre aumento de la función

noradrenérgica y la extroversión observada en los jugadores compulsivos y con la irritabilidad y hostilidad verbal en los individuos con TLP, pero no con el rasgo afectivo. Similarmente, la respuesta de prolactina a fenfluramina, marcador de función serotoninérgica, se relaciona con la irritabilidad del sujeto, pero no discrimina la presencia o ausencia de depresión (Coccaro y cols., 2003). No obstante, existe la posibilidad de que el rasgo afectivo esté relacionado con la disfunción conjunta de más de un neurotransmisor, por ejemplo, noradrenalina y serotonina. En este sentido, la anfetamina, que aumenta la función de ambas monoaminas, mejora el humor en los sujetos con TLP (Coccaro y Sierver, 2000). Este planteamiento, junto con la amplia comorbilidad depresiva, podría justificar un abordaje con antidepresivos serotoninérgicos, noradrenérgicos o mixtos en los pacientes con algún subtipo de TLP (Trestman y cols., 2002).

d) La dimensión inhibición-ansiedad o el *rasgo ansioso* está presente en los trastornos por evitación, por dependencia y en el trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad. Existen varios indicadores familiares que implican un componente genético que podría afectar al transportador de la serotonina con el rasgo ansioso (Melke y cols., 2001). En este sentido, son prometedores los trabajos que ponen de manifiesto que el polimorfismo del transportador de la serotonina puede relacionarse con el rasgo ansioso. A su vez, estos trabajos aportan neuroimágenes que ponen de manifiesto una alteración funcional de la amígdala en los sujetos con esta dimensión alterada (Hariri y Weinberger, 2003). Se ha postulado, asimismo, a la hiperactividad del receptor serotoninérgico postsináptico como otro marcador del rasgo ansioso de la personalidad (Carrasco y Díaz, 2003).

* * * * *

En este apartado hemos intentado, a la luz de la literatura, relacionar síntomas o dimensiones con distintos sistemas de neurotransmisión. Es evidente que los sistemas comentados están conectados entre sí y que la modificación de uno de ellos provoca cambios en cascada en los otros sistemas. Por lo expuesto, los planteamientos reduccionistas que pretender achacar el origen de ciertos trastornos a alteraciones concretas de un solo sistema de neurotransmisión, caen por su propio peso.

PSICOFARMACOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

Los fármacos estudiados en el tratamiento de los trastornos de personalidad pertenecen a todos los grandes grupos psicofarmacológicos: antipsicóticos, incluyendo neurolépticos clásicos y antipsicóticos atípicos, antidepresivos, desde tricíclicos e IMAOs hasta ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y venlafaxina, reguladores del humor, como las sales de litio, anticonvulsivantes clásicos, como la carbamazepina y el valproato, y ansiolíticos, especialmente las benzodiazepinas (Stoffers y cols., 2009).

Creemos que este amplio espectro psicofarmacológico se puede explicar tanto por la abundante sintomatología de los distintos trastornos de personalidad, como por la falta de eficacia selectiva de los tratamientos aplicados. En efecto, al igual que sucede en otros muchos campos de la medicina, la proliferación de fármacos dentro de un grupo terapéutico suele deberse a una eficacia parcial o a falta de tolerabilidad de los previamente existentes. Asimismo, la puesta en el mercado de nuevos psicofármacos anima al empleo de los mismos, a veces con una mínima base documental, en cuadros para los que no existen soluciones satisfactorias. Así sucedió con el diazepam, comercializado en diciembre de 1963 (Alamo y cols., 1998) y estudiado en el TLP casi instantáneamente (Vilkin, 1964). De modo similar, podemos señalar que los nuevos antidepresivos, especialmente los ISRS, han desplazado a los antidepresivos clásicos (Alamo y cols., 1999; Cuenca y cols., 2003). Asimismo, los antipsicóticos atípicos empiezan a ser utilizados con mucha mayor profusión que los neurolépticos clásicos (Barbui y cols., 2004; Mircoli y cols., 2010). De igual modo, el empleo de nuevos agentes anticonvulsivantes en los trastornos de personalidad (Alamo y cols., 2001) es una práctica emergente.

Problemas metodológicos en la evaluación de los psicofármacos en los trastornos de personalidad

Pese a la amplia utilización de los psicofármacos en los trastornos de personalidad y a la creencia de su eficacia clínica, no existen para estos agentes, en el terreno de las alteraciones de la personalidad, indicaciones reconocidas de forma oficial. Este hecho está motivado, entre otros, por la existencia de una serie de problemas metodológicos de no fácil solución.

La evaluación de un efecto terapéutico necesita la utilización de instrumentos de medida fiables, que permitan definir y cuantificar el trastorno inicial y su evolución. Entre los problemas metodológicos que dificultan la valoración de

los resultados farmacológicos en los trastornos de personalidad se encuentran algunos que afectan a la peculiaridad de estas entidades. En efecto, la definición de “psicopatía” representa un primer problema relativo a la reproductibilidad del diagnóstico. De hecho, los intentos por establecer una clasificación de los distintos trastornos de personalidad chocan con un gran número de dificultades, como la misma definición de personalidad normal o la gran cantidad de trastornos descritos, que llegan a 810 trastornos diferentes según algunos autores (Rubio, 1994). En el seno de la Psiquiatría, el método de clasificación más generalizado en los últimos años ha sido un modelo categorial basado en conjuntos de criterios específicos y explícitos. Dentro de estas clasificaciones, se encuentran los actuales DSM-IV y CIE-10, a las que se pueden hacer múltiples críticas (Tyrer y Simonssen, 2003), ya que pueden generar confusión y son pobres respecto a la descripción psicopatológica de los cuadros, pero es innegable que han servido para tener un lenguaje común y ser la base de partida para un desarrollo en la investigación de los trastornos de la personalidad (Rubio, 1994).

No obstante, la primera limitación de los estudios existentes hasta el momento es que muchos de ellos han sido realizados sin el empleo de una entrevista estructurada para determinar que sujetos cumplen criterios que permitan establecer un diagnóstico de trastorno de personalidad. En la mayoría de los casos, la selección de pacientes procede de sujetos que están recibiendo cuidados sanitarios por los investigadores, lo que dificulta la existencia de un diagnóstico correcto en el momento del estudio. Además, a la hora de evaluar los resultados globales de la literatura, un escollo a salvar es la variabilidad de los métodos empleados para el diagnóstico de los trastornos de personalidad a lo largo del tiempo.

Una segunda limitación metodológica es el empleo de medidas de evaluación muy variables entre estudios. En ocasiones se incluyen escalas que miden entre 20 y 30 síntomas diferentes, lo que dificulta la comparación entre distintos estudios (Tyrer y Simonssen, 2003). De acuerdo con este problema, se ha introducido una escala de evaluación para los trastornos de personalidad del DSM-IV (Zanarini y cols., 2003) que se postula con buena sensibilidad para evaluar cambios a lo largo del tratamiento y aporta medidas numéricas, de 0 a 36, de los distintos sectores psicopatológicos de los trastornos de la personalidad.

Por otra parte, existen problemas que afectan a la metodología farmacológica que hacen que, de momento, contemos con pocas pruebas clínicas de la eficacia de los psicofármacos en los distintos trastornos de personalidad, de acuerdo con las técnicas actuales de los ensayos clínicos randomizados (Ingenhoven y cols., 2010; Lieb y cols., 2010). En este sentido, ante la ausencia de un patrón far-

macológico establecido para estos trastornos, la eficacia clínica debe contrastarse frente a los resultados clínicos obtenidos frente a placebo.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, vamos a revisar los parámetros más analizados en los estudios farmacológicos de los trastornos de personalidad. En el TLP, los cambios evaluados bajo la acción del tratamiento farmacológico, fueron, en primer lugar, el humor depresivo, seguido de la labilidad afectiva, síntomas psicóticos transitorios y ansiosos. En el trastorno esquizotípico, se evaluaron los síntomas psicóticos de bajo nivel, como las ideas paranoides, de referencia y las alteraciones de la comunicación. En el trastorno antisocial de la personalidad, los signos más estudiados han sido la impulsividad y la agresividad (Sanislow y McGlashan, 1998).

Otra dificultad metodológica viene dada por la amplia comorbilidad entre los distintos trastornos de la personalidad, así como la de estos con patologías del eje I y con situaciones adaptativas y reactivas. El carácter efímero de algunos síntomas y la limitación en el tiempo de los estudios realizados dificultan la investigación farmacológica (Fillieux y Godfroid, 2001). De hecho, existen pocos datos de eficacia en las formas puras de trastornos de personalidad no contaminadas por afectación comórbida del eje I (Tyrer, 1998). Este es un problema importante ya que, como sabemos, la mayoría de los fármacos empleados en los trastornos de personalidad son eficaces en la comorbilidad del citado eje lo cual, es de utilidad desde el punto de vista práctico, pero dificulta la extrapolación de los resultados a los trastornos “puros” del eje II.

La duración de los estudios clínicos es otra variable a considerar en cuadros considerados crónicos, ya que los efectos de los psicofármacos pueden tardar en ponerse de manifiesto y algunos de los síntomas pueden fluctuar, lo que obliga a un seguimiento prolongado. Los estudios clínicos no suelen ser largos, entre otros motivos, por el problema del cumplimiento y adherencia al tratamiento en estos sujetos.

En la mayoría de los estudios sobre la eficacia de los psicofármacos en el eje I se estudia, de acuerdo con los objetivos establecidos, la variación del síndrome clínico en lo relativo a mejoría sintomática, recuperación, remisión o recaídas. Por el contrario, en los estudios de los trastornos de personalidad, se valoran los síntomas, las conductas y el nivel global de funcionamiento, pero raramente estos estudios definen si el paciente continúa dentro o se escapa de los criterios que permitieron clasificarle en un grupo concreto de trastorno de personalidad. En estos estudios del eje II, la remisión y las recaídas son, en el mejor de los casos, conceptos dudosos y no existen medidas diagnósticas diseñadas para evaluar la remisión sindrómica del trastorno de personalidad en estudio. Todo ello conlleva a la dispersión de una serie de variables dependientes en los citados estudios (Sanislow y McGlashan, 1998).

Por todo lo expuesto, parece difícil que los estudios encaminados a poner de manifiesto la eficacia clínica de psicofármacos en los trastornos de personalidad cumplan todos estos requerimientos (Pelissolo y Lepine, 1999).

Los estudios farmacológicos en trastorno de personalidad, que guardan un cierto rigor metodológico como para poder evaluarlos conjuntamente, no son abundantes. Para esta revisión hemos realizado una consulta bibliográfica empleando la plataforma *EMBASE.com* y cubriendo el periodo de 1990-2009. Los resultados de este análisis ponen de manifiesto la existencia de 27.489 documentos referidos al descriptor “personality disorder*” y 7.256 al descriptor “personality disorder*” en el apartado TI (Título). Finalmente, el número de publicaciones con el descriptor “personality disorder*” o cualquiera de los criterios diagnósticos DSM-IV en el apartado TI, junto al descriptor “drug therapy” en cualquier apartado de las referencias, ascendía a 1.874 (de ellos 263 se referían específicamente al TLP, 35 al trastorno antisocial y 25 al trastorno esquizotípico), cifra que se reducía únicamente a 739 documentos al adicionar al descriptor “clinical trial” (Tabla I).

Tabla 1. *Distribución de las Publicaciones sobre Trastornos de la Personalidad, según Criterios Diagnósticos DSM-IV*

CRITERIOS PD (DSM-IV)	CRITERIOS DSM-IV IN TI	CRITERIOS DSM-IV IN TI + “DRUG THERAPY”
<i>Paranoid PD</i>	11	2
<i>Schizoid PD</i>	11	2
<i>Schizotypal PD</i>	146	25
<i>Antisocial PD</i>	262	35
<i>Borderline PD</i>	1426	263
<i>Histrionic PD</i>	16	0
<i>Narcissistic PD</i>	36	1
<i>Avoidant PD</i>	68	9
<i>Obsessive-Compulsive PD</i>	100	22
<i>Dependent PD</i>	50	4
<i>Personality Disorder NOS</i>	0	0
PERSONALITY DISORDER*	7256	1874**

*Los artículos no son excluyentes
 **Dentro de este epígrafe, en Nº Artículos + descriptor “clinical trial*” = 739

El ajuste lineal del número de documentos anuales nos indica una tendencia creciente en las publicaciones sobre abordaje farmacológico de los trastornos de personalidad durante el periodo analizado (Figura 1).

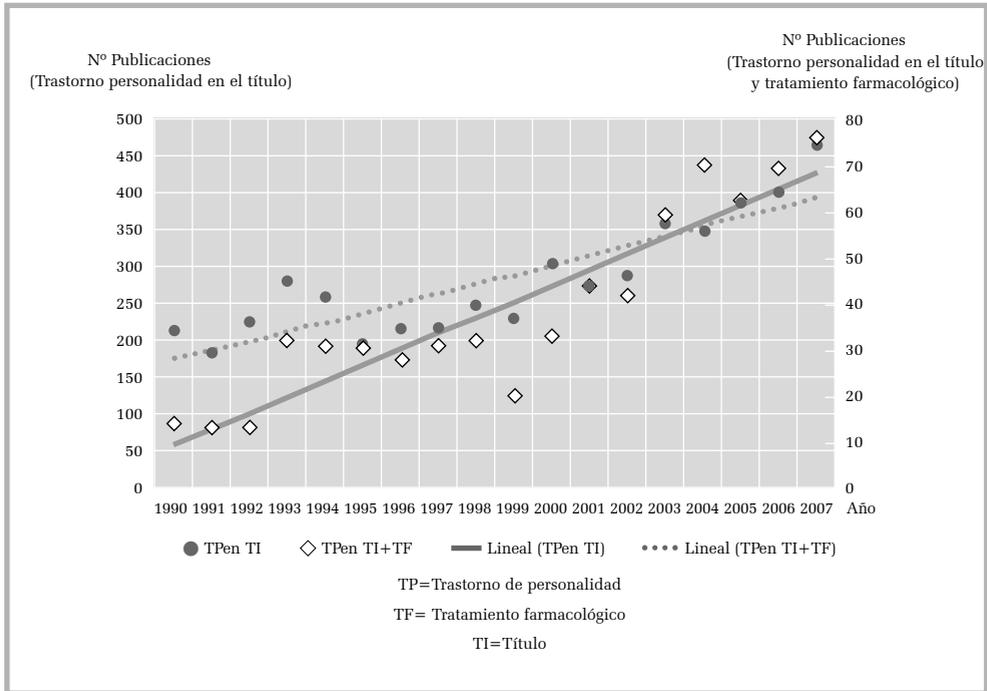


Figura 1. Ajuste lineal del número de documentos anuales sobre Trastorno de Personalidad y Trastorno de Personalidad + Tratamiento farmacológico en el título de la publicación.

No obstante, incluso con criterios metodológicos laxos, los ensayos clínicos con distintos grupos de psicofármacos apenas llegan a las siete decenas. Nosotros hemos recogido en el análisis bibliométrico del periodo 1990 - Noviembre 2010 las publicaciones específicas con diversos agentes psicofarmacológicos, encontrando 24 con antipsicóticos atípicos y 4 con antipsicóticos clásicos, 12 publicaciones con anticonvulsivantes clásicos y 5 con los nuevos antiepilepticos, y 14 con antidepresivos (Tabla II).

Tabla 2. *Tratamiento farmacológico de los Trastornos de Personalidad: Publicaciones específicas, según el grupo terapéutico estudiado.*

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº PUBLICACIONES
Antipsicóticos atípicos	24
Antiepilépticos clásicos	12
ISRS	11
Nuevos antiepilépticos	5
Antipsicóticos clásicos	4
Otros antidepresivos	3
Otros fármacos*	7

*Naltrexona (1), Naloxona (1), Guanfacina (1), Litio (1), Clonidina (1), Metilfenidato (1), Acidos grasos omega-3 (1).

Estos datos podrían dar a entender que, académicamente, existen pocas pruebas de eficacia, pero los clínicos tienen el convencimiento de que estos trastornos pueden mejorar bajo tratamiento farmacológico (Tyrer y Simonssen, 2003). De hecho, en ocasiones se muestra un gran pesimismo sobre los resultados del tratamiento, por incluirse en los estudios sujetos resistentes a todo tipo de terapias, incluida la hospitalización, sin tener en cuenta que estos casos son los más llamativos, pero quizás no son los más frecuentes (Zanarini, 2004).

En conclusión, pese a las dificultades metodológicas para valorar la eficacia clínica de los psicofármacos, desde una perspectiva puramente pragmática, estos son prescritos frecuentemente, en ocasiones de forma intuitiva, en los pacientes con trastornos de personalidad. De hecho, a principio de la década de los 70 eran pocos los pacientes con trastorno de personalidad que recibían tratamiento farmacológico y una década más tarde eran pocos los pacientes que no eran tratados con algún tipo de psicofármaco. En la actualidad, el empleo de estos agentes es práctica habitual, llegándose, en ocasiones, a un abuso de los mismos (Zanarini, 2004).

BIBLIOGRAFÍA

- Akiskal HS. (1981). Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am.* 4, 25-46.
- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. (1998). Fármacos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos. En: López-Muñoz F, Álamo C. (Eds.), *Historia de la Psicofarmacología* (pp. 245-269). Madrid: Editorial Eurobook.
- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. (1998). Contribución de los antidepresivos y reguladores del humor al conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos. *Psiquiatria.COM* (revista electrónica), 2 (3). Disponible en URL: http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol2num3/artic_7.htm, 1998.
- Álamo C, García-Campayo J, Lopez-Muñoz F, et al. (2001). Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos somatomorfos. En: García-Campayo J, Salvanes R, Álamo C. (Eds.), *Actualización en trastornos somatomorfos* (pp. 193-211). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. (1999). Fármacos ansiolíticos. En: Cervilla JA, García-Ribera C. (Eds.), *Fundamentos Biológicos en Psiquiatría* (pp. 299-314). Barcelona: Masson S.A., 1999.
- Barbui C, Ciuna A, Nose M, et al. (2004). Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice. *Acta Psychiatr Scand.* 109, 275-278.
- Best M, Williams JM, Coccaro EF. (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *PNAS.* 99, 8448-8453.
- Brown G, Goodwin FK, Ballenger JC, et al. (1979). Aggressions in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1, 131-139.
- Brown G, Ebert MH, Goyer PF, et al. (1982). Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry.* 139, 741-746.
- Carrasco JL, Díaz M. (2003). Bases biológicas de los trastornos de personalidad. En: Rubio V, Pérez A. (Eds.). *Trastornos de la personalidad* (pp. 67-76). Madrid: Elsevier.
- Carrasco JL, Sáiz J, Hollander E, et al. (1994). Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand.* 90, 427-431.
- Cloninger CR. (2000). A practical way to diagnosis personality disorders: a proposal. *J Pers Dis.* 14, 99-108.

- Cloninger CR (2002). Psychobiology and treatment of borderline personality disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 14, 60-65.
- Coccaro EF. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol.* 7, 3-12.
- Coccaro EF, Lawrence T, Trestman R, et al. (1991). Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res.* 39, 129-139.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, et al. (1997). Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry.* 154, 1.430-1.435.
- Coccaro EF, Lee R, McCloskey M. (2003). Norepinephrine function in personality disorder: plasma free MHPG correlates inversely with life history of aggression. *CNS Spectr.* 8, 731-736.
- Coccaro EF, Siever LJ. (2000). The neuropsychopharmacology of personality disorders. En: Bloom FE, Kupfer DJ. (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The fourth generation of progress* (pp. 1565-1579). New York: Raven Press.
- Cuenca E, Alamo C, López-Muñoz F. (2003). Impacto terapéutico y socioeconómico de la introducción clínica de los ISRS. En: Baca E, Lázaro J. (Eds.), *Hechos y valores en psiquiatría* (pp. 295-320). Madrid: Editorial Triacastela.
- Dahl AA. (1996). The relationship between social phobia and avoidant personality disorder: workshop report 3. *Int Clin Psychopharmacol.* 11 (Suppl. 3), 109-112.
- DeBattista C, Glick I. (1995). Pharmacotherapy of personality disorders. *Curr Opin Psychiatry* 8, 102-105.
- De la Fuente J, Lostra F. (1994). A Trial of Carbamazepine in Borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 4, 479-486.
- Endler NS, Kocovski NL. (2002). Personality disorders at crossroads. *J Pers Dis.* 16, 487-502.
- Fillieux T, Godfroid IO. (2001). Le point sur le traitement des psychopathes. *Ann Med Psychol.* 159, 285-293.
- Frances AJ. (1980). The DSM-III personality disorders section: a commentary. *Am J Psychiatry.* 137, 1.050-1.054.
- Frances A, Fyer M, Clarkin J. (1986). Personality and suicide. *Ann NY Acad Sci.* 487, 281-293.

- Friedel RO. (2004). Dopamine Dysfunction in Borderline Personality Disorder: A Hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 29, 1.029-1.039.
- Goti J, Bernardo M, Roca M. (2002). Trastorno esquizotípico de la personalidad: Perspectivas actuales. *Arch Psiquiatr*. 65, 291-322.
- Goveas JS, Csernansky JG, Coccaro EF. (2004). Platelet serotonin content correlates inversely with life history of aggression in personality-disordered subjects. *Psychiatry Res*. 26, 23-32.
- Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ. (2000). Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatric Clin North Am*. 23, 27-40.
- Hariri AR, Weinberger DR. (2003). Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission. *Genes Brain Behav*. 2, 341-349.
- Hirschfeld RM. (1997). Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 58 (Suppl. 14), 48-52.
- Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, et al. (2010). Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: Meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 71, 14-25.
- Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ. (1994). Plasma and CFS levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry*. 36, 426-427.
- Kapfhammer HP, Hippus H. (1998). Pharmacotherapy in personality disorders. *J Pers Dis* 12, 277-288.
- Kirrane RM, Siever LJ. (2000). New perspectives on schizotypal personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2, 262-266.
- Lieb K, Völlm B, Rucker G, et al. (2010). Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 196, 4-12.
- Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, et al. (1983). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci*. 33, 2609-2614.
- López-Ibor JJ, Lana F, Sáiz J. (1990). Conductas autolíticas impulsivas y serotonina. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiat Cienc Afines*. 18, 316-325.
- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. (1999). Psicofarmacología de la agresividad. En: Gómez-Jarabo G (Ed). *Violencia, antítesis de la agresión* (pp. 277-337). Valencia: Editorial Promolibro.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. (1999). Agresividad y psicofármacos: reguladores e inductores de conductas agresivas. *Psiquiatria.COM* (revista electró-

- nica), 3 (2). Disponible en URL: http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol3num2/artic_7.htm, 1999.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. (2000). Bases neurobiológicas de la agresividad. *Arch Psiquiatr*. 63, 197-220.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. (2001a). Neurotransmisión serotoninérgica y agresividad. *Psiquiatr Práct*. 9, 1-4.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. (2001b). Neurotransmisión noradrenérgica y agresividad. *Psiquiatr Práct*. 3, 7-11.
- Maiuro RD, Avery DH. (1996). Psychopharmacological treatment of aggressive behavior: implications for domestically violent men. *Violence Victims*. 11, 239-261.
- Mann JJ, Currier D. (2007). A review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behaviour in mood disorders. *Arch Suicide Res*. 11, 3-16.
- Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. (1999). Toward a clinical model of suicidal behaviour in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. 156, 181-189.
- Melke J, Landen M, Baghei F, et al. (2001). Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet*. 105, 458-463.
- Mircoli G, Bascioni S, Lucarelli C, Bellantuono C. (2010). Atypical antipsychotic drugs in the drug treatment of borderline personality disorder: A systematic review. *Quad Ital Psichiatr*. 29, 51-58.
- Molina Martín, J.D., Trabazo, V., López, L. y Fernández, S. (2009). Delictología de los trastornos de personalidad y su repercusión sobre la imputabilidad. *EduPsykhé*, 8, 2, 101-127.
- Navarro JF, Cavas M. (2001). Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de personalidad. *Psicol Conduct*. 9, 565-577.
- Paris J. (2003). *Personality disorders over time*. Washington: American Psychiatric Pub.
- Pelissolo A, Lepine JP. (1999). Les traitements pharmacologiques des troubles de personnalité. Aspects methodologiques et revues des résultats obtenus. *L'Encephale*. XXV, 496-507.
- Pérez A, Rubio V, Molina R, et al. (2003). Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de la personalidad. En: Rubio V, Pérez A (Eds.). *Trastornos de la personalidad* (pp. 345-358). Madrid: Elsevier.

- Rubio V. (1994). Trastornos de la personalidad. En: Bobes J. (Ed.), *Salud Mental: Enfermería Psiquiátrica*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Rubio V, Molina R, Pérez A. (2003). Trastorno límite de la personalidad. En: Rubio V, Pérez A (Eds.), *Trastornos de la personalidad* (pp. 139-190). Madrid: Elsevier.
- Sanislow CA, McGlashan TH. (1998). Treatment outcome of personality disorders. *Can J Psychiatry*. 43, 237-250.
- Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG. (1967). 5-hydroxytryptamine in the hind brains of depressive suicides. *Br J Psychiatry*. 113, 1.407-1.411.
- Siever LJ. (1991). The biology of the boundaries of schizophrenia. En: Tamminga CA, Schulz SC. (Eds.), *Advances Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 1: Schizophrenia Research (pp. 181-191). New York: Raven.
- Siever LJ, Trestman RL. (1993). The serotonin system and aggressive personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 8 (Suppl. 2), 33-39.
- Siever LJ, Amin F, Coccaro EF, et al. (1991). Plasma homovanillic acid in schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 148, 1.246-1.248.
- Siever LJ and Davis KL. (1991). A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry*. 148, 1647-1658.
- Silk KR. (2000). Borderline personality disorder: overview of biological factors. *Psychiatric Clin North Am*. 23, 61-76.
- Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, et al. (2002). The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*. 51, 951-963.
- Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, et al. (2000). A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 47, 540-547.
- Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, et al. (1997). Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology*. 17, 264-273.
- Stoffers J, Völlm B, Rucker G, et al. (2009). Pharmacotherapy of borderline personality disorder: A metaanalysis of randomised controlled trials. *Eur Psychiatry*. 24 (Suppl. 1), 1086.
- Tancer ME, Mailman RB, Stein MB, et al. (1999). Subcortical correlatos of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia. *Biol Psychiatry*. 45, 863-871.
- Trestman RL, Woo-Ming AM, DeVegvar M, et al. (2002). Treatment of personality disorders. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB. (Eds.), *Essentials of Clinical Psychopharmacology* (pp. 571-587). Washington: American Psychiatric Press.

- Tripodianakis J, Marcianos M, Sarantidis D, Agouridaki M. (2002). Biogenic amine turnover and serum cholesterol in suicide attempt. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 252, 38-42.
- Tyrer P. (1998). Drug treatment of personality disorder. *Psychiatric Bull.* 22, 242-244.
- Tyrer P, Simonssen E. (2003). Trastornos de personalidad en la práctica psiquiátrica. *World Psychiatry.* 1, 41-43.
- Van Praag HM. (1986a). Affective disorders and aggression disorders: evidence for a common biological mechanism. *Suicide Life Threat Behav.* 16, 103-132.
- Van Praag HM. (1986b). Autoagresion and CSF 5-HIAA in depression and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 22, 669-673.
- Vilkin MI. (1964). Comparative chemotherapeutic trial in treatment of chronic-borderline patients. *Am J Psychiatr.* 120, 1.004.
- Virkkunen M, De Jong J, Bartko J, et al. (1989). Relationship of psychobiological variables to recidivism in violent offenders and impulsive fire setters: a follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 46, 600-603.
- Zanarini MC. (2004). Update on Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 6, 66-70.
- Zanarini MC, Frankenburg FR. (2003). Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry.* 160, 167-169.