

K. Tajima
M. Díaz-Marsá
A. Montes
R. Fernández García-Andrade
A. Casado
J.L. Carrasco

Estudios de neuroimagen en el trastorno límite de la personalidad

Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos

El trastorno límite de la personalidad (TLP) o borderline, es actualmente definido por el DSM-IV como un trastorno de la personalidad que se caracteriza principalmente por disregulación emocional, pensamiento extremadamente polarizado y relaciones interpersonales caóticas. Es, con mucho, el más común de los trastornos de la personalidad. Se estima que su prevalencia oscila entre un 0,2% y un 1,8% de la población general. De ello el 76% son mujeres. Sin embargo, a pesar de estas cifras nada desdeñables y de los diferentes hallazgos biológicos, existen pocas publicaciones sobre neuroimagen en esta entidad nosológica.

La gran mayoría de los estudios recientes sostienen la hipótesis de que en el TLP existiría una patología cerebral dual que incluiría circuitos frontales y límbicos. Estas áreas cerebrales también estarían implicadas en la disfunción serotoninérgica que parece relacionarse con el descontrol de impulsos y la autoagresividad propios de este tipo de pacientes. Muchos autores apuntan a la importancia de los antecedentes traumáticos en la génesis del TLP, existiendo una relación directa entre el estrés y los hallazgos biológicos observados, incluyendo las alteraciones en la neuroimagen.

El propósito de este artículo es realizar una revisión de los principales hallazgos obtenidos en los estudios de neuroimagen realizados en TLP, incluyendo las nuevas técnicas como la resonancia magnética (RM) con tensor de difusión, las pruebas funcionales como la RM funcional y la RM con espectroscopia.

Palabras clave:

Impulsividad. Trastorno límite de la personalidad. Antecedentes traumáticos. Tensor de difusión, RM funcional. Espectroscopia.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(3):123-127

Neuroimaging studies in the borderline personality disorder

DSM-IV defines Borderline personality disorder (BPD) as a personality disorder that can be primarily characterized by emotional instability, extremely polarized thought and chaotic interpersonal relations. It is the most common personality disorder. Its prevalence is estimated to be from 0,2% to 1,8% of the general population, and the 76% of them are women. However, despite these data and the different biologic findings, there are few publications on neuroimage about this nosologic entity.

Recent studies suggest that a dual cerebral disorder, including frontal and limbic circuits, could be present in characterize BPD. These cerebral areas would also be involved in the serotonergic dysfunction that seems to be related to the impulse dyscontrol and self-aggressive behaviour, characteristic of these patients. Most authors point out the importance of traumatic precedents in the BPD genesis, with a direct relation between stress and the neurobiological findings observed, including the neuroimage changes. The aim of this article is to make a revision of the main neuroimage data found in BPD, including the new techniques such as functional MRI, diffusion tensor MRI and spectroscopy.

Key words:

Impulsivity. Borderline personality disorder. Traumatic events. Diffusion tensor. Functional MRI. Spectroscopy.

El trastorno límite de la personalidad (TLP) o borderline, es actualmente definido por el DSM-IV como un trastorno de la personalidad que se caracteriza principalmente por inestabilidad emocional, pensamiento extremadamente polarizado y relaciones interpersonales caóticas. Su prevalencia oscila entre un 0,2% y un 1,8% de la población general y de ellos, el 76% son mujeres.

Estudios recientes sostienen la hipótesis de que en el TLP existiría una patología cerebral dual que incluiría circuitos frontales y límbicos. Estas áreas cerebrales también estarían implicadas en la disfunción serotoninérgica que parece relacionarse con el descontrol de impulsos y la autoagresividad

Correspondencia:

M- Díaz-Marsá
Hospital Clínico San Carlos
Servicio de Psiquiatría
Avda. Prof. Martín Lago s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.org

propios de este tipo de pacientes. Junto a ello, algunos autores apuntan a la importancia de los antecedentes traumáticos en la génesis del TLP, existiendo una relación directa entre el estrés y los hallazgos biológicos observados, incluyendo las alteraciones en la neuroimagen.

A continuación se realizará una revisión de los principales estudios realizados con técnicas de neuroimagen en TLP, incluyendo técnicas novedosas como la resonancia magnética (RM) con tensor de difusión, la RM funcional o la RM con espectroscopia.

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

La corteza prefrontal se considera fundamental para el control cognitivo del comportamiento, el control de la impulsividad y la regulación de las emociones, todas ellas áreas de funcionamiento severamente afectadas en el TLP. A pesar de ello en la actualidad, aún no existen evidencias definitivas sobre la existencia de anomalías morfológicas en los lóbulos frontales de los pacientes límite. Por otra parte, el sistema límbico podría estar también implicado en la patología límite ya que juega un papel fundamental en la regulación de las emociones y en el almacenamiento y recuperación de los recuerdos.

En los primeros estudios morfológicos realizados a principios de la década de 1990, mediante tomografía axial computarizada (TAC), se observó una ligera disminución del tamaño del tercer ventrículo en los TLP. Sin embargo parece que este hallazgo podría explicarse por el predominio de sexo femenino en la muestra, más que por la propia patología propia del TLP, dado que las mujeres tienen un tercer ventrículo de menor tamaño¹.

En los primeros estudios realizados mediante RM, se encontraron disminuciones de volumen de hasta un 6,2% a nivel frontal al comparar pacientes con TLP y controles sanos². En la misma línea se hallaron pérdidas significativas de volumen en el cíngulo anterior derecho y en la corteza orbitofrontal izquierda en estos pacientes³. Investigaciones más recientes sobre volumetría, mediante RM nuclear sugieren alteraciones en el cuerpo calloso de los sujetos con TLP, observando una mayor delgadez en el istmo del cuerpo calloso, más objetivable, a mayor número de antecedentes traumáticos en la infancia⁴. A nivel de la corteza parietal también se ha observado un mayor volumen del giro poscentral izquierdo, y del volumen precúneo derecho, que aumenta en función del incremento de síntomas disociativos que se hayan apreciado en la clínica⁵. Además, parece que los pacientes con TLP tienen un menor volumen de la sustancia gris del hipocampo, y parece que la disminución del volumen se incrementa de forma paralela al aumento de las hospitalizaciones presentadas por los pacientes, lo cual se traduce en una mayor gravedad clínica. Junto a ello, parece que el comportamiento agresivo estaría más ligado que el comportamiento impulsivo a la disminución del hipocam-

po⁶, lo cual permitiría discriminar algunos subtipos clínicos del TLP.

Teniendo en cuenta los estudios que sugieren una disfunción en la reactividad del eje hipotálamo-hipofisario en el TLP⁷, se ha estudiado el volumen de la glándula pituitaria por la estrecha correlación que guarda con la actividad de este eje. En este sentido, parece existir la existencia de una relación inversamente proporcional entre el volumen de la pituitaria y el número de comportamientos parasuicidas en adolescentes con trastorno borderline de la personalidad de inicio reciente, observándose que la disminución del volumen de la glándula pituitaria es mayor cuanto mayores son los antecedentes de tentativas suicidas⁸. Por otra parte, algunos autores han descrito una correlación significativa entre el volumen de la amígdala y la presencia de síntomas depresivos medidos con la escala de Hamilton para la depresión en pacientes con trastorno límite⁹.

La aplicación de nuevas técnicas de neuroimagen como la resonancia con tensor de difusión, permiten detectar sutiles alteraciones de la sustancia blanca *in vivo*, determinando el grado en que la organización del tejido celular ha perdido su integridad normal. Esta técnica está basada en el intercambio de magnetización, entre los protones que forman parte del agua libre y los que forman parte del agua ligada a macromoléculas. En la sustancia blanca, la difusión perpendicular a la dirección de los axones se encuentra restringida debido a la vaina de mielina y la membrana celular, de manera que la difusión es mayor a lo largo del recorrido del axón que perpendicular a él. Esta característica de la difusión (que difiere según la dirección en que son examinadas) se denomina *anisotropía*. Unos índices de anisotropía altos indican mayor direccionalidad y coherencia de los tractos fibrosos, mientras que una baja anisotropía indica menor direccionalidad y mayor movimiento aleatorio del agua en todas las direcciones medidas. De manera que los procesos patológicos que hacen disminuir el número de macromoléculas, en especial las membranas de axones y la mielina, causaran disminución de la anisotropía.

Los estudios realizados en TLP mediante esta técnica apoyan la hipótesis de que los pacientes con TLP presentan un mayor compromiso en la sustancia blanca frontal, y es precisamente la afectación de los circuitos frontales inferiores la que determinaría el comportamiento impulsivo-agresivo. La afectación de la microestructura de la sustancia blanca prefrontal en los pacientes con TLP podría condicionar una incapacidad para valorar el deseo de gratificación inmediata, frente al reconocimiento de las consecuencias a largo plazo¹⁰. Junto a ello, habría que recordar que la corteza orbitofrontal es fundamental en la regulación de las emociones y en el control de los impulsos. Por este motivo, comportamientos desinhibidos o socialmente inapropiados, así como una mayor inestabilidad emocional podrían explicarse por lesiones de la corteza orbitofrontal. Además, los circuitos de la sustancia blanca unen la corteza orbitofrontal a otras áreas frontales, como cíngulo anterior, ganglios basa-

les y amígdala, y la disfunción de estos circuitos neuronales se asocia con disregulación emocional e impulsividad. Los pacientes con TLP a menudo tienen dificultades en la regulación afectiva e impulsividad, que pueden conducir a un comportamiento autolesivo, agresivo y a relaciones interpersonales inestables. De esta manera, alteraciones en las regiones orbitofrontales pueden explicar muchos de los síntomas que se observan en sujetos con TLP.

En otro estudio realizado en mujeres con TLP que presentaban comorbilidad con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), se apreció una asociación entre los valores de difusividad media en la sustancia blanca frontal inferior y algunos síntomas clave del TLP como la disregulación emocional, la agresividad, la hostilidad y la presencia de síntomas disociativos¹¹. Estos hallazgos confirmarían la relación entre la microestructura de la sustancia blanca frontal inferior y la sintomatología límite en mujeres con trastorno borderline de la personalidad. Entre los diferentes síntomas, los disociativos eran los que presentaban una menor asociación significativa, probablemente porque en ellos estarían implicadas redes más extensas, incluyendo áreas temporales, parietales y occipitales. No se detectó una correlación entre estas variables y los valores de la fracción de anisotropía (FA), ni con los resultados de los tests neuropsicológicos (Attention Network Test y Degraded-Stimulus Continuous Performance Test), así como tampoco con los valores de la difusividad media. En las comparaciones de subgrupos se observó una disminución significativa de la FA en la sustancia blanca frontal inferior izquierda de las pacientes con antecedentes de episodios de depresión mayor frente a las que no tenían estos antecedentes, y un aumento de la difusividad media en el lado izquierdo en las pacientes con un trastorno de la conducta alimentaria concurrente en relación a las que no lo tenían.

TÉCNICAS FUNCIONALES

La imagen cerebral estructural no aporta información que permita detectar y localizar la activación cerebral producida al realizar una cierta tarea cognitiva. Estos procesos pueden estudiarse mediante diversas técnicas de imagen funcional cerebral, cuyo objetivo es localizar las áreas del cerebro que se activan como respuesta a algún estímulo o situación cognitiva. En las pruebas de imagen funcional como la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) y la existencia de alteraciones a nivel frontal en el TLP tiene cierta consistencia. Tres estudios han demostrado hipoactividad a nivel frontal (orbitofrontal y cíngulo anterior)^{12,13,14}. Además existen evidencias de alteraciones en el metabolismo amigdalár en los pacientes TLP que se detectan por un pico de creatinina entre un 11 y un 17% menor en los pacientes con TLP. La creatina juega un papel importante en el metabolismo energético del cerebro y estos hallazgos podrían indicar una alteración en el metabolismo energético local en los pacientes con TLP.

La resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) tiene la gran ventaja de que proporciona una buena resolución espacial (milimétrica) y una buena resolución temporal (por debajo del segundo). El primer paso para la realización de un estudio con RMNf es el diseño experimental, en el que el sujeto se somete alternativamente a dos (a veces más) situaciones. Lo más frecuente es que estas situaciones correspondan al reposo y a la ejecución de una tarea, aunque se pueden encontrar diseños mucho más complejos. Algunos de los paradigmas utilizados en los estudios realizados con RMNf consisten en mostrar imágenes como rostros o imágenes con distinta carga emocional (agradables, desagradables y neutras). En esta línea de investigación, en un estudio realizado con RMNf aplicando como paradigma imágenes estimulantes durante 4 s y neutras durante otros 4 s, se observó una mayor respuesta en ínsula y en corteza orbitofrontal bilateral, cíngulo anterior izquierdo, corteza prefrontal medial y áreas parietal y parahipocámpal. Esta misma activación también se observó para estímulos neutros, lo que se podría interpretar como una dificultad para distinguir entre estímulos emocionales y neutros¹⁵.

En otro estudio, utilizando como paradigma caras con expresiones faciales neutras y de emociones (felicidad, tristeza y miedo) se observó una mayor actividad en la amígdala izquierda en los pacientes TLP con respecto al grupo control. Las imágenes emocionalmente aversivas se relacionaron, con una mayor actividad en la amígdala y en la corteza medial e inferolateral prefrontal^{16,17}.

En esta misma línea, se comparó la actividad cerebral de sujetos diagnosticados de TLP y de sujetos con TLP y comorbilidad con trastorno de estrés posttraumático (TEPT), observando que al recordar episodios negativos todos los pacientes con TLP tenían una mayor activación cerebral en áreas de la corteza orbitofrontal (en ambos hemisferios), lóbulo temporal anterior y occipital. El grupo de TLP con TEPT tenían una mayor actividad en el lóbulo temporal anterior derecho, en áreas mesotemporales, amígdala, giro cingulado posterior, área occipital y cerebelo, mientras que en el grupo de TLP sin TEPT predominaba la actividad en la corteza orbitofrontal bilateral y el área de Broca¹⁸.

Otro de los paradigmas utilizados en estos estudios, fue la determinación del umbral doloroso mediante la provocación de calor. Estos estudios se basan en la observación de que los pacientes con TLP parecen tener una sensibilidad disminuida para el umbral doloroso. La provocación de calor producía una mayor respuesta en corteza prefrontal dorsolateral y menor activación en corteza parietal posterior así como desactivación en la zona del giro cingulado anterior y amígdala en los pacientes TLP en comparación con el grupo control. Para estímulos de temperatura iguales, se observó que los pacientes con TLP tenían menor actividad y mayor umbral doloroso que los controles¹⁹.

Finalmente, otra de las técnicas novedosas es la RM con espectroscopía que permite la exploración, *in vivo* y de forma no invasiva, de la composición molecular de un tejido. Aunque esta técnica se puede realizar con diferentes núcleos, la espectroscopía del núcleo de hidrógeno es, con diferencia, la más extendida en la práctica clínica. Hasta el momento se han realizado pocos estudios con espectroscopía en pacientes con TLP. No obstante, en un estudio realizado con esta técnica se analizó la relación entre la pérdida de volumen amigdalár y la alteración neuroquímica de la amígdala, observándose un aumento significativo de la concentración de creatina y fosfocreatina en la región amigdalár izquierda. Además, se evidenció una fuerte correlación positiva entre la concentración de creatina en la amígdala izquierda y las puntuaciones de ansiedad²⁰. Tanto la creatinina como la fosfocreatina juegan un papel importante en el metabolismo energético, que es de importancia esencial para el cerebro, de manera que los hallazgos con RMN espectroscópica sugerirían, de forma preliminar, la existencia de una alteración en el metabolismo energético local en los pacientes con TLP, tal y como se apuntó anteriormente.

Estudios similares han observado un hipometabolismo frontal (sobre todo en áreas corticales prefrontales), observando una disminución significativa del 19% en la concentración absoluta de N-acetil-aspartato (NAA) en la corteza prefrontal dorsolateral en los pacientes con TLP comparado con los controles²¹. Además se apreciaron disminuciones no significativas de la concentración de creatina en la corteza frontal (del 15%) y estriatal (del 16%). El N-acetil-aspartato, es una molécula presente en neuronas sanas, y su disminución es signo de muerte neuronal y de daño axonal. Se podría sugerir que la disminución del NAA en la corteza prefrontal, se relacionaría con la impulsividad, la inestabilidad emocional y el comportamiento agresivo característicos de los TLP.

CONCLUSIÓN

Los estudios de neuroimagen en el TLP sugieren alteraciones fundamentalmente en los circuitos frontales y en el área límbica. De hecho, gran parte de la patoplastia de los síntomas del TLP (impulsividad, inestabilidad emocional, agresividad) podrían explicarse por algunas de las alteraciones encontradas a nivel prefrontal, en la corteza orbitofrontal, en la corteza frontal dorsolateral, en la corteza frontoorbitaria y en la corteza cingular anterior. Por otra parte, en estudios de neuroimagen estructural los hallazgos más concluyentes parecen tener una correlación importante con la existencia de antecedentes traumáticos en la infancia. De modo que características estructurales como el grosor del istmo del cuerpo calloso, el volumen del giro poscentral izquierdo y precuneo derecho, el volumen hipocámpal o/y el volumen de la glándula pituitaria parecen estar influenciados por la historia de antecedentes traumáticos. Las nuevas técnicas de neuroi-

magen estructural, como la RM con tensor de difusión que permiten detectar cambios microestructurales en la sustancia blanca, sugieren la posible existencia de alteraciones en la sustancia blanca de la zona frontal en los pacientes con TLP. En cuanto a las técnicas de neuroimagen funcional que permitirían detectar la activación cerebral al realizar una determinada tarea cognitiva, parecen sugerir la existencia de una hipoactividad principalmente en el área frontal (orbitofrontal y cingular anterior). Todos estos hallazgos sugieren la necesidad de continuar con estos estudios, pareciendo de especial relevancia las técnicas de características funcionales, con el objetivo de identificar las áreas cerebrales implicadas en los síntomas característicos del TLP, ahondando de esta manera, tanto en su génesis como en el establecimiento de nuevas orientaciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucas PB, Gardner DL, Cowdry RW, Pickar D. Cerebral structure in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1989;27(2):111-5.
2. Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry* 2002;51:951-63.
3. Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegeler K, Lemieux L, et al. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2003;54:163-71.
4. Rüscher N, Luders E, Lieb K, Zahn R, Ebert D, Thompson PM, et al. Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid ADHD. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(6):417-22.
5. Irlé E, Lange C, Weniger G, Sachsse U. Size abnormalities of the superior parietal cortices are related to dissociation in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2007;15;156(2):139-49.
6. Zetzsche T, Preuss UW, Frodl T, Schmitt G, Seifert D, Münchhausen E, et al. Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2007;154(2):157-70.
7. Jovev M, Garner B, Phillips L, Velakoulis D, Wood SJ, Jackson HJ, et al. An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behavior in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2008;162(3):273-7.
8. Jovev M, Garner B, Phillips L, Velakoulis D, Wood SJ, Jackson HJ, et al. An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behavior in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2008;162(3):273-7.
9. Zetzsche T, Frodl T, Preuss UW, Schmitt G, Seifert D, Leinsinger G, et al. Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60(3):302-10.
10. Grant, JE, Correia S, Brennan-Krohn T, Malloy PF, Laidlaw DH, Schulz SC. Frontal white matter integrity in border line personality disorder with self injurious behaviour. *J neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:4.
11. Rüscher N, Weber M, Il'yasov KA, Lieb K, Ebert D, Hennig J, et al. Inferior frontal white matter microstructure and patterns of

- psycopathology in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2007;35:738-47.
12. Juengling FD, Schmalh C, Hesslinger B, Ebert D, Bremner JD, Gostomzyk J, et al. Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 2003;37:109-15.
 13. De la Fuente JM, Goldman S, Stanus E, Vizuete C, Morlán I, Bobes J, et al. Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psichiatr Res* 1997;5:531-41.
 14. Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, et al. A fenfluramine-activate FDG-PET Studio of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:540-7.
 15. Schnell K. Processing of autobiographical memory retrieval cues in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007;97:253-9.
 16. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1284-93.
 17. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001;50(4):292-8.
 18. Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, et al. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55(6):603-11.
 19. Schmahl C, Bohus M, Esposito F, Treede RD, Di Salle F, Greffrath W, et al. Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(6):747-8.
 20. Van Elst L, Ludaescher P, Thiel T, Büchert M, Hesslinger B, Bohus M, et al. Evidence of disturbed amygdalar energy metabolism in patients with borderline personality disorder. *Neuroscience Letters* 2007;417: 36-41.
 21. Van Elst LT, Thiel T, Hesslinger B, Lieb K, Bohus M, Hennig J, et al. Subtle Prefrontal Neuropathology in a Pilot Magnetic Resonance Spectroscopy Study in Patients With Borderline Personality Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2001;13:511-4.

Copyright of *Actas Espanolas de Psiquiatria* is the property of STM Editores and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.