

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710
REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // AÑO 21 - N°125 - Mayo de 2021



psicofarmacología 125

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Neurobiología del apego en el trastorno límite de la personalidad. Parte 1

Dr. Diego Cohen

10 | Neurobiología del apego en el trastorno límite de la personalidad. Parte 2

Dr. Diego Cohen

21 | Estado actual del tratamiento del dolor neuropático

Dr. Santiago Alfredo Muñoz, Dr. Alexis Mejías Delamano, Dr. Jonathan Molina, Dr. Héctor Alejandro Serra

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente del Módulo Neuropsicofarmacología. Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología. Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina (UBA).

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Alvano Sebastián A.

Allegro Fabián

Allegro Luis

Antúnez Paula

Blake Andy

Bondolfi Edith

Brío María Cristina

Campos Cervera Harry

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Fadel Daniel

Finvarb Gustavo

Genaro Ana M.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabor Martin J.

Forcada Pedro

Groisman Rafael

Hansen Federica

Heinze M Gerhard

Jufe Gabriela

Kabanchik Alicia

López Costa Juan J.

Marchand Néstor

Medina, Jorge

Moncaut Mariana

Monchablon Espinoza Alberto

Carlos Morra

Muñoz Santiago

Raspall Lucas

Sánchez Toranzo Adriana

Sarasola, Diego

Sayús, Alejandro

Serfaty Edith

Serra Héctor Alejandro

Serrani Daniel

Tamosiunas Gustavo

Tenconi Juan Cristóbal

Vicario Augusto

Zelaschi Norberto

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. Corrección de estilo y gramatical Virginia Cinquegrani.

Neurobiología del apego en el trastorno límite de la personalidad.

Parte 1

Resumen

En el presente artículo se define el concepto de apego de acuerdo con las investigaciones de Bowlby y sus continuadores. Se considera el apego como un instinto organizador de la vida mental una vez lograda la seguridad del infante por el contacto físico con el cuidador. Luego, se consideran las clasificaciones en uso de las modalidades de apego y se describen aquellas más frecuentes en el TLP. Además, se revisa brevemente la clasificación de Ainsworth en los niños como antecedente de futura patología límite tanto en la madre como en el hijo. Se desarrolla cómo el apego seguro es uno de los principales factores para lograr una buena capacidad de mentalización. Finalmente, se actualiza el trauma de apego y la importancia como factor de riesgo para el desarrollo del TLP. En este diagnóstico, son muy frecuentes las oscilaciones del apego debido a la ansiedad por el acercamiento emocional, el temor al abandono o el engolfamiento (pérdida transitoria de la propia identidad). Las formas y subtipos más frecuentes de apego en el TLP son las del “preocupado” y del “no resuelto”. Se actualiza el papel del padre, poco tenido en cuenta hasta el momento en el vínculo de apego.

Palabras clave

Apego – Trastorno límite de la personalidad – Psicopatología – Vínculo paterno.

Cohen Diego. “Neurobiología del apego en el trastorno límite de la personalidad”. *Psicofarmacología* 2021;125:4-9.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

*The devil you know is better than devil you do not,
and better than no devil at all.¹*

H. Guntrip

No hay necesidad de fuego, el infierno son los otros.

J. P. Sartre

Introducción

El desarrollo del sí mismo se encuentra invariablemente ligado a las relaciones interpersonales tempranas que facilitan y promueven la regulación emocional. Los procesos de marcado del afecto por parte de la madre, la atención conjunta y la respuesta contingente, junto con el mencionado proceso de espejamiento, generan la coherencia del sí mismo a lo largo de interacciones repetidas. El resultado final es que el niño internaliza representaciones que son propias de sus estados emo-

1. “El demonio conocido es mejor que el demonio no conocido y mejor que no tener demonio alguno”. Traducción del autor del presente artículo.

cionales, diferenciados respecto de aquellos estados que son ajenos al sí mismo infantil (sí mismo extraño o *alien self*) (1, 2).

El sí mismo extraño, cuando no puede ser contenido internamente, tiende a externalizarse mediante el proceso denominado *identificación proyectiva*². Por lo general, en pacientes con TLP, este proceso de proyección de partes de sí mismo hacia el objeto no los libera por completo de los sentimientos de ansiedad, terror o cualquier otra emoción que no puedan tolerar (3-6). El estado de fragmentación ulterior puede ser aliviado por los procesos de mentalización.

La reflexión acerca de los estados mentales de los otros depende críticamente de que nuestras propias emociones hayan sido comprendidas por adultos empáticos, en ausencia o con escasos procesos traumáticos graves.

En otros trabajos anteriores hice referencia a las características generales del apego. Aquí, me centraré en experiencias traumáticas tempranas que originan alteraciones importantes en este proceso y, consecuentemente, en la mentalización que puede manifestarse durante la infancia, adolescencia y adultez. Estas se consideran, actualmente, factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de la personalidad.

Ontogenia de la construcción del sí mismo en la interacción parental. Relación gen/ambiente

Bowlby (7) consideró que el apego operaba creando modelos internos de trabajo (IWM, por sus siglas en inglés). En términos simples, los IWM son metarrepresentaciones del sí mismo en interacción con los objetos parentales, asociadas a estados afectivos y luego codificadas en la memoria autobiográfica. Los IWM no son componentes estáticos de la mente. Deben ser flexibles y son utilizados para predecir la relación con el ambiente y para construir secuencias conductuales complejas basadas en estrategias destinadas a lograr resultados. En nuestra especie, estos se relacionan con la regulación emocional y con la seguridad física en virtud de la larga dependencia del niño respecto de los objetos parentales para lograr el desarrollo mente/cuerpo y salud mental saludable (8).

La interacción temprana y, por lo tanto, los IWM permiten la formación de estados mentales (de hecho, serían en parte componentes innatos de la mente, moldeados por miles de años de evolución) y facilitan los siguientes procesos: 1) expectativas de las características interactivas con los cuidadores tempranos creadas en el primer año de vida y elaboradas posteriormente; 2) representaciones de eventos mediante los cuales se codifican y recuperan recuerdos generales y específicos de experiencias relacionadas con el apego; 3) recuerdos autobiográficos por los cuales ciertos eventos específicos están conectados conceptualmente debido a su relación con una narrativa personal continua, y 4) comprensión de las características psicológicas de otras personas: inferir y atribuir

estados mentales motivacionales causales tales como deseos y emociones asociados a estados mentales epistémicos (como intenciones y creencias) junto con la capacidad de diferenciarlas del sí mismo.

En la teoría del apego, los estados representacionales se han considerado como una modificación del sistema de apego impulsado por el desarrollo cognitivo, en especial, del lenguaje (8, 9).

Mithen (10), un estudioso del desarrollo ontogénico de la mente, considera que una forma de inteligencia social existía en homínidos anteriores a nuestra especie hace más de 200.000 años y esta incluía cierta capacidad lingüística que permitió la formación de pequeños grupos que se comunicaban de manera más eficaz y cuidaban de sus congéneres y niños. Esta forma de inteligencia social favoreció la formación de vínculos duraderos moldeados por las presiones evolutivas. El crecimiento del cerebro, a expensas de un aumento de la conectividad (denominado proceso de encefalización), probablemente, facilitó conductas exclusivas de las especies de homínidos previas al *sapiens*, como el cuidado prolongado de las crías, la comprensión de la propia mente y la de los otros (una teoría de la mente), debido a las propiedades fluidas y plásticas de la inteligencia social (10).

El lenguaje como componente de la inteligencia permitió la interacción social. El desarrollo de la corteza prefrontal (PFC por su terminología en inglés) habría facilitado las primeras formas de comprensión de los estados mentales propios y ajenos, y la reflexión acerca de estos. Existen pruebas de que el *homo habilis* habría desarrollado el área de Broca, importante para el lenguaje (10).

Otros autores como Tomasello (11) y Hobson (12), desde una perspectiva similar, enfatizan la importancia de la capacidad de compartir la comunicación social y emocional para el desarrollo mental de nuestra especie respecto de los primates y de los homínidos no *sapiens*.

Para Lyons-Ruth (13), antes que el lenguaje, el gran propulsor de la mentalización fue la capacidad de nuestra especie para desarrollar compromisos sociales. De esta forma, se generan enlaces mentales de naturaleza emocional que promueven la capacidad para pensar. Este compromiso se origina debido a la posibilidad de compartir afectos y luego de enseñar y aprender procesos que suman componentes poderosos para el apego y el desarrollo de la mentalización.

Bowlby (7) fue una vez más el precursor de las ideas acerca de los efectos de las interrupciones tempranas generadoras de inseguridad emocional y la dificultad posterior para establecer vínculos profundos. De acuerdo con Lyons, aquello que diferencia la capacidad de apego del niño respecto de una similar en los primates es la capacidad de intersubjetividad del infante, facilitada para reconocer un intercambio de expresiones

2. El término *identificación proyectiva* se originó en los estudios de Klein y sus seguidores posteriores. Esencialmente, el sujeto proyecta en el objeto un aspecto propio del *self* o del objeto internalizado con cualidades "buenas" o "malas", en un intento de controlarlo y compartir la experiencia, ya que el sujeto no se libra de lo proyectado. De acuerdo con Fonagy *et al.* (9), en los pacientes con TLP, el mecanismo descrito es lamentablemente el único que puede darle cierta coherencia (penosa) al sí mismo.

faciales innatas universales (14, 15).

En mi opinión, resulta muy útil la metáfora de Holmes (16) acerca de la mentalización como el sistema inmune de la psique, ya que permite atribuir cierta coherencia a las experiencias emocionales de uno mismo y de los demás, al mismo tiempo actúa como un *buffer* de las experiencias traumáticas. Más allá de los módulos de inteligencia social innatos, una buena capacidad para mentalizar se logra mediante el apego seguro favorecido por los procesos del desarrollo. Por lo tanto, una función esencial de la mente es el procesamiento del conocimiento de estados emocionales y cognitivos. Utilizaré la metáfora de la mentalización como un programa que permite el autoconocimiento a partir de la socialización.

El apego seguro es un gran favorecedor de dicho proceso. La pregunta esencial es por qué, en ciertas condiciones patológicas (autismo, esquizofrenia y TLP, solo por nombrar algunos), el programa se desorganiza en forma parcial o total (formas graves de autismo) solo transitoriamente dependiendo del contexto (TLP). Si bien parte del programa es instintivo e innato, impulsado por la evolución y tiene una base neurobiológica (10), como dijo Spinoza –citado por Damasio (17)–, “el hombre es un animal social”. La evolución se encargó de proveer a nuestra especie de un mecanismo exclusivo y la

emergencia, en mi opinión, de la creatividad, la imaginación y la capacidad de comprender procesos abstractos, simbolizar y crear metáforas, todo lo cual es función de la mentalización.

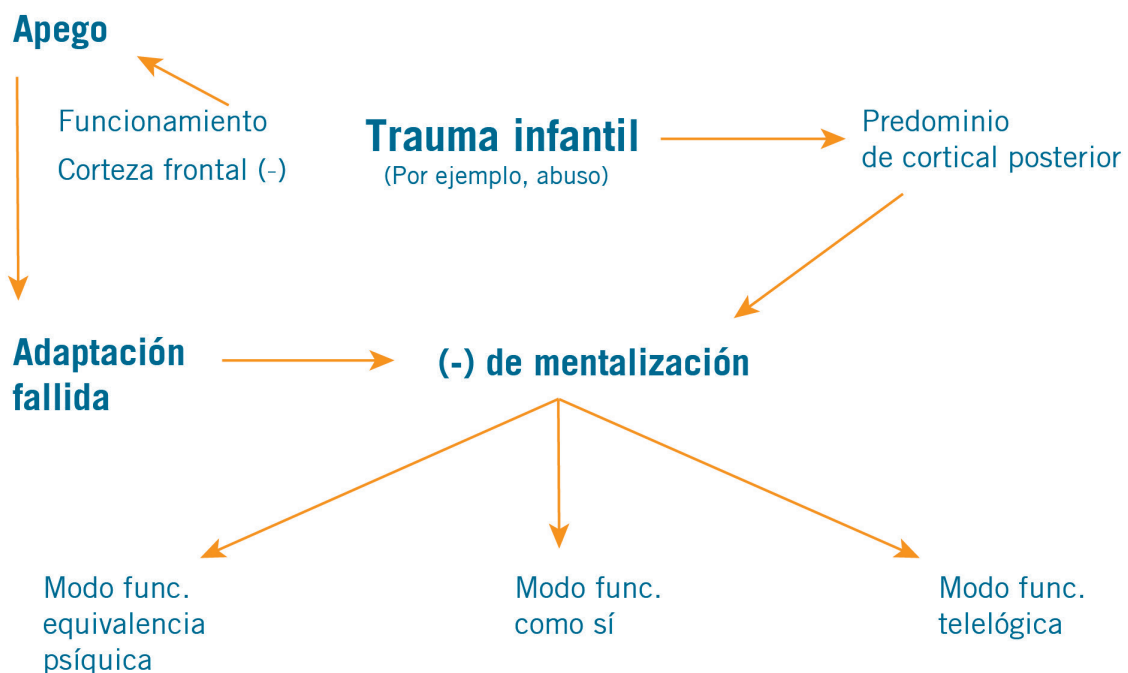
Procesos de apego durante la infancia. Las investigaciones pioneras de Ainsworth

La investigadora inglesa Mary Ainsworth identificó patrones de conducta que facilitaron una clasificación que aún hoy está en uso. Ainsworth (18) investigó rigurosamente el apego en niños (Tabla 1). Desarrolló un modelo que denominó *situación extraña*. Registró y filmó a niños entre doce y dieciocho meses de edad. En primer lugar, filmó la interacción con la madre. Luego la madre se retiraba de la habitación durante unos minutos e ingresaba el “extraño”. La investigadora observó la reacción de los niños frente a la ausencia de la madre utilizando el juego y la exploración como variables. Luego retornaba la madre y se retiraba el extraño. Estas acciones y las reacciones del niño frente al retorno de la madre fueron los componentes más importantes para establecer un modelo general de estrategias del niño frente a la separación-reunión. Resumiendo sus vastas ideas, la clasificación que propuso se expone a continuación:

Figura 1

Efectos del trauma infantil en la capacidad de mentalización.

Trauma infantil y mentalización



1) Apego seguro: el niño busca proximidad hacia la madre cuando esta reingresa. Aunque haya sentido estrés durante la separación, retorna al juego y a la exploración rápidamente, y demuestra regulación afectiva frente a experiencias de separación.

2) Ansioso evitativo: el niño parece menos ansioso durante la separación y tiende a ignorar a la madre cuando retorna. No muestran preferencia hacia la madre respecto del extraño.

3) Ansioso resistente o ambivalente: exploración y juego limitado, perturbaciones frente a la separación. Manifiestan una conducta de aferramiento frente al regreso de la madre, enojo y tensión. Presentan lentitud para recobrar la calma.

4) Desorganizado/desorientado: el niño no tiene una estrategia específica ante el estrés de separación. Muestra agitación motora o inmovilización y deseo de escapar de la situación aun en presencia parental.

Esta última categoría fue agregada por las investigaciones de Main *et al.* (19) (Tabla 2). Resulta muy importante men-

cionar que, en el apego desorganizado, la figura parental es, al mismo tiempo, fuente de temor y de seguridad (en especial como factor de riesgo para el desarrollo de TLP). Esta modalidad de relación contribuye a crear una situación paradójica de fuerte impacto emocional. Implica la intención de alejarse del cuidador por temor o estrés y, paradójicamente, necesitarlo como fuente de seguridad. El principal mecanismo impulsor de la estrategia desorganizada es la incapacidad del cuidador de regular la activación de la ansiedad y la desorganización antes de que el temor al cuidador como tal (13).

El apego desorganizado y la dificultad para establecer procesos de intersubjetividad y madurez psíquica

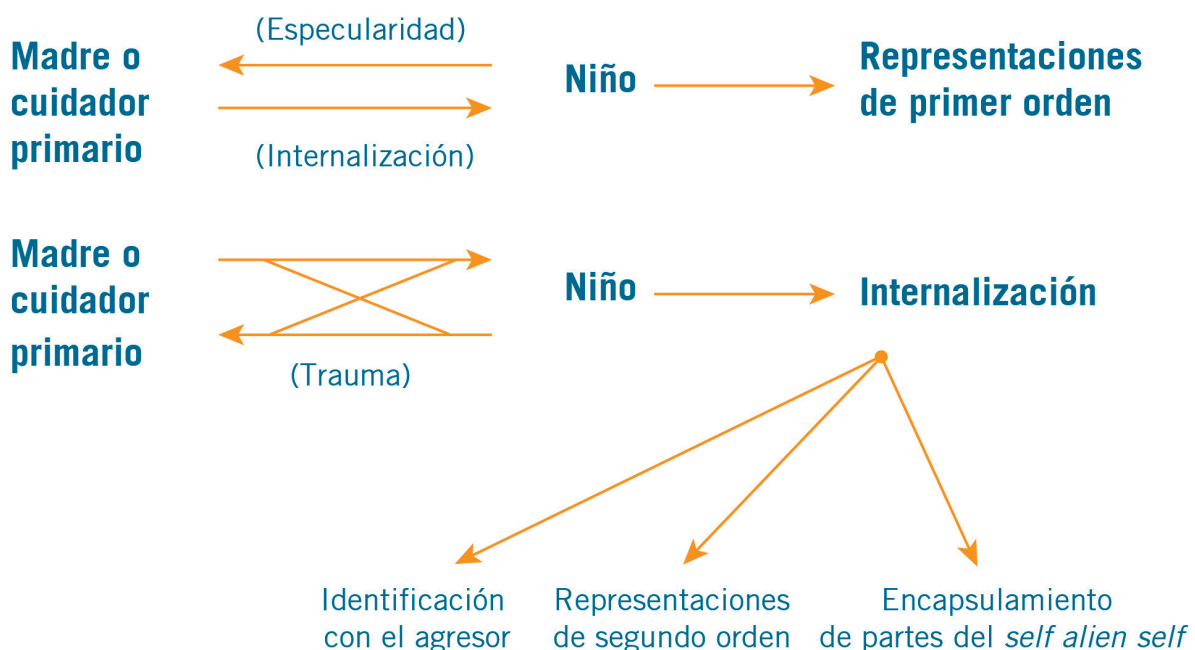
De acuerdo con la idea de que las formas particulares de comportamiento del cuidador son factores etiológicos significativos para la desorganización de la mente infantil, ciertos estudios han indicado que el 83 % de los bebés maltratados o descuidados muestran un comportamiento de apego desorganizado hacia la madre (20).

En las investigaciones de Lyons (13), se encontraron cinco aspectos generales de la interrupción del apego en la forma desorganizada de la comunicación emocional con el infante:

Figura 2

Efectos del trauma de apego en la formación del *self* infantil.

Procesos del desarrollo afectados por el trauma en TLP



1) respuestas de alejamiento físico y emocional parental, 2) respuestas negativas-intrusivas, 3) confusión en las funciones, 4) respuestas desorientadas, y 5) un conjunto de respuestas que denominaron *errores de comunicación afectiva*, que incluyen a una madre que señala situaciones y comunicaciones conflictivas y contradictorias hacia el niño, y fallas para clarificar señales conflictivas emitidas por el infante.

En el primer subgrupo de madres, denominadas por Lyons *indefensas-temerosas*, la conducta de apego fue particularmente difícil de identificar. Estas madres exhibían conductas de aprensión, vacilación o evitación ante el apego infantil (22, 23). Las madres de este grupo parecían, en general, más temerosas e inhibidas. Resultaba muy poco probable que fueran abiertamente hostiles o intrusivas y, por lo general, intentaban mostrarle al niño conductas de contacto. Sin embargo, a menudo, tampoco tomaban la iniciativa para saludar o acercarse al bebé y, con frecuencia, dudaban, se alejaban o evitaban las solicitudes de contacto cercano del niño. Los hijos de madres indefensas y temerosas intentaban, de todas maneras, mantener el contacto con sus madres inseguras. Todos los niños de estas madres expresaron angustia, se acercaron a sus madres y trataron de alcanzar algún contacto físico con ellas, a la par que expresaban comportamientos desorganizados, miedo, impotencia o depresión.

El segundo subgrupo de madres de niños desorganizados

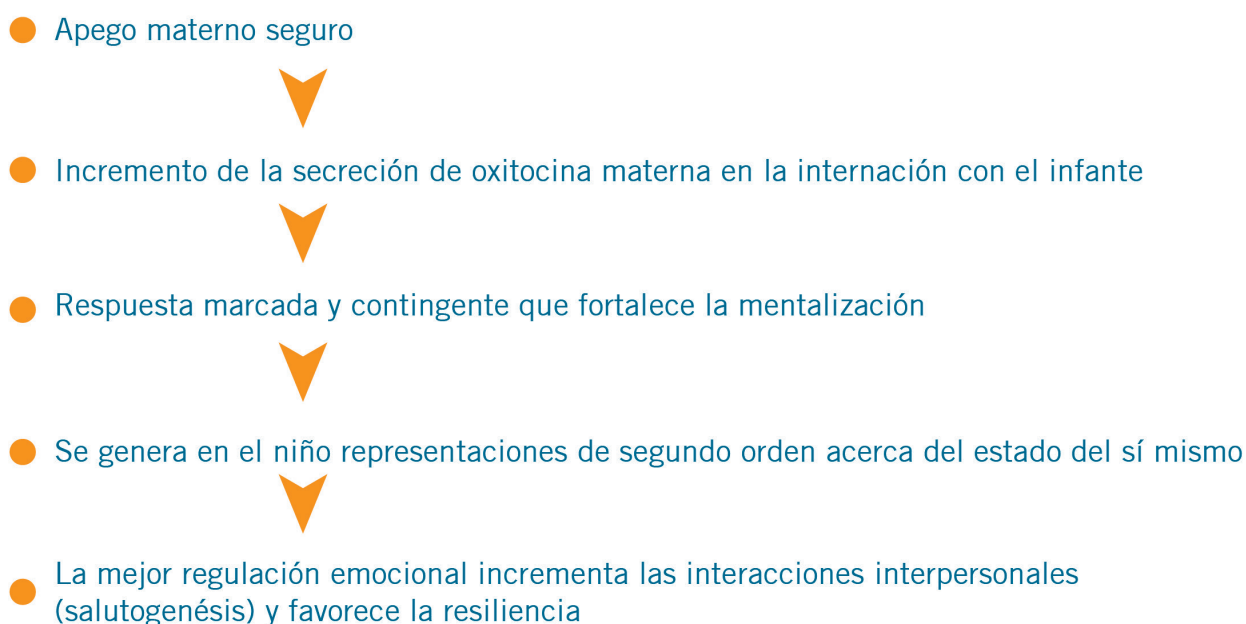
mostró tasas significativamente más altas de conductas autorreferenciales y *negativas-intrusivas*. Lyons (22) denominó este perfil parental como hostil autorreferencial con respecto al apego. Las conductas negativas, intrusivas y autorreferenciales estaban fuertemente correlacionadas, por lo que estas madres evidenciaban un patrón contradictorio de comportamientos de rechazo y de búsqueda de la atención de sus hijos, lo que contribuía a la desorganización del vínculo. Los hijos de estas madres mostraban tanto comportamientos conflictivos desorganizados como altas tasas de evitación y resistencia, como alejarse de la madre, angustia continua o conductas que evidenciaban enojo hacia ella.

Lyons *et al.* (13, 21, 22) consideran que estas estrategias representan procesos no conscientes, procedurales e implícitos desarrollados durante la infancia, anteriores a procesos de mentalización conscientes, explícitos y generadores de representaciones simbólicas. Estas combinaciones poco coherentes de comportamientos maternos, a su vez, despiertan respuestas contradictorias y confusas en el infante en forma de patrones desorganizados hacia los padres. A modo de introducción, podríamos considerar estas manifestaciones en el futuro paciente límite transmutadas en graves dificultades en las relaciones interpersonales, oscilaciones entre el acercamiento emocional y el alejamiento, ruptura frecuente de relaciones, y conductas impulsivas como intentos fallidos de regular vínculos caóticos.

Figura 3

Desarrollo y apego seguro (2).

La relación cerebro-mente para un apego seguro



Los procesos cerebro/mente y la cultura como generadores de fallas en la mentalización en el TLP

En esta sección haré referencia a lo que ocurre en el TLP, objetivo esencial de este artículo. Resulta difícil concluir cuál es la prioridad y la causalidad de los procesos que conducen a fallas graves y temporarias de la mentalización en TLP y las consecuencias que derivan de estos procesos defectuosos (Figura 1).

Existen pruebas confirmadas de que el apego seguro permite el funcionamiento coordinado del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) que regula la secreción de cortisol, hormona fundamental para mediar la respuesta al estrés, y permite, al mismo tiempo, la liberación de neurohormonas como la oxitocina (OXI) que favorecen las emociones relacionadas con el bienestar psicosomático (24). El recién nacido puede tener una respuesta exagerada de este sistema, pero luego se comprueba que, debido a la calidad del vínculo parental, el eje tiende a regularse. Puede ocurrir que la ausencia de un cuidador empático y sensible desorganice los sistemas relacionados con el control del estrés y promueva fuertemente las conductas de ansiedad, lo que hace que no se genere un *buffer* que amortigüe las emociones dolorosas y negativas (Figura 1).

La situación del niño dentro de la categoría de apego inseguro tiene una doble carga; por un lado, la mencionada dificultad para regular el estrés que le provoca ansiedad y, en

segundo lugar, el déficit de una estrategia para proveerse de cuidados por parte de la figura parental (13). Desde esta línea de investigación, Spangler *et al.* (25) han demostrado que un infante con apego seguro posee estrategias de comportamiento apropiadas para reducir el estrés y, por lo tanto, muestra aumentos muy bajos en los niveles de cortisol cuando se le presenta un desafío que implica separación. Esta regulación permite que el niño interactúe y explore el ambiente con mayor seguridad (concepto relacionado con la “base segura” y el “paraíso seguro” que refieren los pioneros del estudio del apego). El menor temor y la reducción de la hiperactivación del estrés permiten el desarrollo de capacidades epistémicas para conocer la realidad exterior, el mundo social y las relaciones basadas en la confianza mutua.

En conclusión, el apego desorganizado, una categoría investigada en niños, puede resultar un factor de riesgo precursor para el desarrollo del TLP. En esta forma de relación, el infante no puede confiar en los objetos parentales, en especial, en la madre, ya que esta se encuentra preocupada y controla sus propios estados mentales antes que los del niño, mientras intenta inducir en él estos estados mentales que al infante le son ajenos. Se trata de madres narcisistas con escasa capacidad de mentalizar al niño y que no tienen en cuenta sus necesidades; por lo tanto, la importante función de espejamiento se observa perturbada, lo que crea las condiciones para un sí mismo extraño.

Bibliografía

- 1. Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment for borderline personality disorder. Oxford UK: Oxford University Press; 2007.
- 2. Winnicott D. Playing and reality. London: Tavistock; 1971.
- 3. Akhtar S. Quest for answers. Northvale (USA): Jason Aronson; 1995.
- 4. Joseph B. Object relations in clinical practice. *Psychoanalytic Q.* 1988; 57(4): 626-42.
- 5. Sandler J. Projection, identification, projective identification. London: Karnac Books Ltd; 1988.
- 6. Gabbard, GO. Psychodynamic psychiatry in clinical practice. Washington DC: American Psychiatric Pub; 2014.
- 7. Bowlby J. The making and breaking of affectional bonds: II. Some principles of psychotherapy. *BJ Psych.* 1977; 130: 421-31.
- 8. Marvin, RS, Britner, PA. Normative development: The ontogeny of attachment. En: Cassidy J, Shaver PR. Editores. Handbook of attachment: theory, research, and clinical applications. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2016. p. 44-67.
- 9. Fonagy P, Target M, Gergely G, Allen J, Bateman A. The developmental roots of borderline personality disorder in early attachment relationships: a theory and some evidence. *Psychoanal Inq.* 2008; 23 (3): 412-59.
- 10. Mithen S. The prehistory of the mind. London: Thames and Hudson; 2003.
- 11. Tomasello M. The cultural origins of human cognition. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1999.
- 12. Hobson, P. The cradle of thought: exploring the origins of thinking. London: Mac Millan; 2002.
- 13. Lyons-Ruth K. The interface between attachment and intersubjectivity: perspective from the longitudinal study of disorganized attachment. *Psychoanal Inq.* 2007; 26 (4):595-16.
- 14. Ekman P. Facial expressions of emotion: new findings, new questions. *Psychol Sci.* 1992; 3(1):34-38.
- 15. Darwin Ch. The expression of the emotions in man and animals. London: John Murray; 1872. Disponible: books.google.com.ar/books?id=8ZaHAAAQBAJ&pg=PA116&dq=darwin+the+expressions+of+emotions+in+animals&hl=es.
- 16. Holmes J. Exploring in security: towards an attachment-informed psychoanalytic psychotherapy. New York: Routledge; 2010.
- 17. Damasio AR. Looking for Spinoza. Orlando: Harvest Book; 2003.
- 18. Ainsworth MD, Bell SM. Attachment, exploration, and separation: illustrated by the behavior of one-year-olds in a strange situation. *Child Dev.* 1970; 49-67.
- 19. Main M, Solomon J. Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation. Attachment in the preschool years: theory, research, and intervention. 1990; 1: 121-60.
- 20. Carlson V, Cicchetti D, Barnett D, Braunwald K. Disorganized/disoriented attachment relationships in maltreated infants. *Dev Psychopathol.* 1989; 25: 525-31.
- 21. Ito E, Shima R, Yoshioka T. A novel role of oxytocin: oxytocin-induced well-being in humans. *Biophys Physicobiol.* 2019; 16: 132-39.
- 22. Lyons-Ruth K, Melnick S, Bronfman E, Sherry, S, Llanas L. Hostile-helpless relational models and disorganized attachment patterns between parents and their young children: Review of research and implications for clinical work. En: Atkinson L, Goldberg S. eds. Attachment issues in psychopathology and intervention. New Jersey: Laurence Erlbaum Associates Publishers; 2004. p. 65-94.
- 23. Lyons-Ruth K, Spielman E. Disorganized infant attachment strategies and helpless-fearful profiles of parenting: integrating attachment research with clinical intervention. *Infant Ment Health J.* 2004; 25(4):318-35.
- 24. Bosch OJ, Young LJ. Oxytocin and social relationships: from attachment to bond disruption. En: Hurlemann R, Grinevich V. eds. Behavioral pharmacology of neuropeptides: Oxytocin. Current topics in behavioral neurosciences. Vol 35. New York: Springer; 2017.
- 25. Spangler G, Grossman K. Individual and physiological correlates of attachment disorganization in infancy. In: Solomon J, George C. eds. Attachment disorganization. New York: Guilford Publications; 1999. p. 95-124.

Dr. Diego Cohen

Especialista en Psiquiatría. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Doctor en Medicina Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Docente Autorizado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefe de Servicio Interino Hospital JT Borda.
Scholar Visitor University College Londres (UK).

Fecha de recepción: 8 enero de 2021
Fecha de aceptación: 22 febrero de 2021

Neurobiología del apego en el trastorno límite de la personalidad. Parte 2

Resumen

En el presente artículo se define el concepto de apego de acuerdo con las investigaciones de Bowlby y sus continuadores. Se considera el apego como un instinto organizador de la vida mental una vez lograda la seguridad del infante por el contacto físico con el cuidador. Luego, se consideran las clasificaciones en uso de las modalidades de apego y se describen aquellas más frecuentes en el TLP. Además, se revisa brevemente la clasificación de Ainsworth en los niños como antecedente de futura patología límite tanto en la madre como en el hijo. Se desarrolla cómo el apego seguro es uno de los principales factores para lograr una buena capacidad de mentalización. Finalmente, se actualiza el trauma de apego y la importancia como factor de riesgo para el desarrollo del TLP. En este diagnóstico, son muy frecuentes las oscilaciones del apego debido a la ansiedad por el acercamiento emocional, el temor al abandono o el engolfamiento (pérdida transitoria de la propia identidad). Las formas y subtipos más frecuentes de apego en el TLP son las del “preocupado” y del “no resuelto”. Se actualiza el papel del padre, poco tenido en cuenta hasta el momento en el vínculo de apego.

Palabras clave

Apego – Trastorno límite de la personalidad – Psicopatología – Vínculo paterno.

Cohen Diego. “Neurobiología del apego en el trastorno límite de la personalidad. Parte 2”. *Psicofarmacología* 2021;125:10-20.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Subtipos de apego en adultos. El origen durante la infancia y la importancia en el TLP

Los patrones de apego en el adulto son evaluados y descritos dentro del contexto de dos tradiciones de investigación independientes (27-29): 1) desarrollo psicológico y 2) tradición psicológica social.

El modelo del desarrollo psicológico, generalmente, evalúa la organización del apego mediante la entrevista de apego del adulto (AAI, por sus siglas en inglés). De la AAI derivan cuatro tipos de categorías de apego: 1) seguro, 2) preocupado, 3) evi-

tativo/descalificador y 4) no resuelto/desorganizado (26, 27).

Los adultos con apego seguro valoran los vínculos y parecen capaces de afrontar efectivamente sentimientos potencialmente abrumadores sobre el pasado o el futuro. El subtipo preocupado hace referencia a personas agobiadas por emociones negativas históricas relacionadas con el apego. Los individuos evitativos parecen defenderse de la consciencia de sentimientos dolorosos asociados con las relaciones de apego y, a menudo, sobrevaloran el sentido de la propia independencia mientras devalúan las relaciones cercanas, pueden mos-

trarse omnipotentes frente a los vínculos o autosuficientes, impresionan no valorar las relaciones profundas o solamente necesitan relaciones transitorias. Suele ser más frecuente en personalidades narcisistas. Se asigna una cuarta categoría: no resuelta/desorganizada, cuando la persona demuestra fallas en la narrativa de su historia o razonamiento cuando se discuten experiencias traumáticas. Se considera que esto representa una falta de resolución de estas experiencias.

La tradición social utiliza cuestionarios de autoevaluación para clasificar los subtipos de apego y la actitud de la persona en las relaciones importantes actuales o pasadas se basa en la definición de las representaciones del sí mismo y de las de los otros, que pueden tener, básicamente, dos valencias: positivas y negativas. Recordemos que representan los modelos internos de trabajo (IWM por su terminología en inglés) a los que se refirió Bowlby en sus investigaciones acerca del apego (30).

De los estudios realizados, se estandarizaron cuatro categorías (28, 29, 45 46): **1) individuos seguros:** ansiedad y conductas evitativas bajas, sentimientos de ser dignos del amor de los otros significativos asociados con la expectativa de que estas mismas personas nos acepten y respondan a nuestras necesidades y deseos. Las siguientes categorías se encuentran bajo el término amplio de *apego inseguro* y comprenden: **2) evitativos/devaluadores de las relaciones:** autoimagen positiva, sentimientos de ser digno del amor que se les pueda dispensar junto con la percepción de los otros como personas que serán demandantes y dependientes en las relaciones. La ansiedad en los vínculos es baja y la evitación de algunas de estas potenciales relaciones es elevada por el temor a la dependencia; **3) ansiosos/preocupados:** autoimagen negativa (baja autoestima), sentimientos de ser poco queridos por los otros significativos, asociado a una serie de representaciones positivas de los otros como personas seguras e independientes; **4) temerosos/evitativos:** autoimagen negativa asociada con escepticismo acerca de poder confiar en los otros como personas emocionalmente disponibles y empáticas en las relaciones amorosas, alta ansiedad y evitación. Estos últimos pueden tener características límite debido a la baja tolerancia a las experiencias de abandono que los conducen a estrategias (dependencia, sumisión y masoquismo) para evitar situaciones de separación (26, 45).

En síntesis, como señaló Bowlby (7), las variables de apego inseguro se encuentran centralmente relacionadas con el desarrollo de trastornos de la personalidad (y otras patologías como la depresión). Este patrón disminuye la disponibilidad para invertir en actividades no relacionadas con el apego. Además, no facilita la autorregulación y la respuesta creativa a los conflictos que pueden presentarse en el contexto de las relaciones interpersonales (Cuadro 1).

De todas maneras, de acuerdo con mi punto de vista, en el TLP, las formas de apego no siempre se mantienen fijas y, dependiendo de las circunstancias de la vida, el contexto social y el tratamiento efectivo, estas pueden ser mixtas o evolucionar a formas de apego más seguras y estables. Esto último es uno de los objetivos importantes de la MBT (Mentalization

Based Treatment por sus siglas en inglés).

Estudiados en conjunto, estos hallazgos sugieren una relación importante multicausal entre patrones de apego en la infancia, adolescencia y adultez en la etiología del TLP que coinciden con los principios centrales de la teoría del apego. En momentos de angustia, los adultos con apego predominantemente seguro tienden a buscar el apoyo de figuras tranquilizadoras mediante el contacto físico, comentarios de apoyo y contención emocional, comportamientos análogos a la base segura y al refugio seguro (*safe haven*) observado en niños por Bowlby (30).

En cambio, los adultos con apego inseguro tienen dificultades para desarrollar los comportamientos que reducen la angustia. Como resultado, tales individuos son más vulnerables a experimentar sentimientos intensos de ira, agresión e impulsividad, características principales del TLP (31). Estos últimos encuentran un correlato tanto en el DSM-IV como en el DSM 5 dentro de los criterios diagnósticos de TLP. En el DSM-IV: 1) esfuerzos frenéticos para evitar el abandono real o imaginado; 2) un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de idealización/devaluación, y 3) sentimientos crónicos de vacío (32).

El DSM 5 (33) introdujo algunas variantes en el modelo (sección 3, modelo alternativo) que pueden ser de importancia. Los criterios A, puntos 3 y 4, referentes a rasgos de empatía e intimidad, resultan especialmente aplicables. Dentro de los criterios B, son especialmente correlacionables con la patología del apego los siguientes: labilidad emocional –que incluye relaciones inestables–, ansiedad frente al estrés interpersonal, inseguridad de separación, depresión e impulsividad. En la tabla 4, se resumen las relaciones entre algunos síntomas del TLP y el correlato con las formas de apego.

La escala de funcionamiento de la personalidad resulta también útil en la evaluación de las alteraciones del apego como factores de riesgo del TLP, las dimensiones de las relaciones interpersonales que abarcan **empatía** e **intimidad** en niveles de gravedad, operacionaliza la relación TLP y apego inseguro, por ejemplo.

La deficiencia grave en estas áreas se presenta de la siguiente manera:

Empatía: ...la capacidad para considerar y entender sentimientos, pensamientos y conductas se encuentra limitada en forma significativa, puede ser que (el paciente) discierna, aspectos muy específicos de la experiencia de los otros en particular vulnerabilidad y sufrimiento. Generalmente, resulta incapaz de considerar, perspectivas alternativas; (se siente) altamente amenazado por opiniones diferentes o puntos de vista alternativos. Confusión o desconocimiento del impacto de las propias acciones sobre los otros; a menudo (el paciente se muestra) **desconcertado sobre el pensamiento y acciones de los otros**, frecuentemente atribuye motivaciones destructivas a los otros (32).

Estas conductas son claramente un reflejo de las investi-

gaciones de Fonagy *et al.* (1, 9, 42) acerca de los modos de funcionamiento de la prementalización.

Intimidad

En resumen, se puede considerar al TLP en el marco del apego como una interacción bidireccional: un niño con un temperamento reactivo se relaciona e interactúa con padres poco sensibles que presentan conductas punitivas severas, bajo nivel de calidez afectiva y poca capacidad de contención emocional (34).

En la tabla 3, se presentan en forma resumida los indicadores de las estrategias de apego desorganizado de los niños en presencia de los padres de acuerdo con las investigaciones de Lyons Ruth (35). El primer hallazgo de esta investigación fue que un niño genéticamente sensibilizado hacia el estrés que continúa buscando el cuidado de los padres parece ser dominado, reprimido y controlado por objetos parentales que se apartan de los intentos de apego por parte de aquellos. Esta conducta cimienta las bases para el desarrollo futuro del TLP.

El segundo hallazgo muy importante se relaciona con la futura dificultad de niño preborderline para desarrollar una identidad sólida e integrada hacia el fin de la adolescencia. Esto se corresponde con una considerable confusión en los papeles: el niño se orienta tempranamente hacia la regulación de las emociones y conductas parentales antes que las propias. Esta situación facilita lo siguiente: 1) la supresión de la expresión del sí mismo: el niño se muestra menos predispuesto hacia el desarrollo de iniciativas y conductas autónomas apropiadas para la edad, y las relaciones con pares se ven afectadas o disminuidas; 2) la experiencia del niño no integrada: predispone a conflictos y desorganización frente al estrés; 3) la tríada basada en la culpa, la ira y el desamparo; 4) la regulación emocional parental no efectiva: los objetos parentales abdican del papel de cuidado, de capacidad de respuesta emocional y de la estructura que permitirían al niño lograr mayor nivel de seguridad y regulación emocional (35, 36). El tercer hallazgo crucial es que estas conductas interactivas, durante las fases iniciales del apego, pueden ser factores de riesgo para acciones suicidas y de automutilación en

adolescentes con TLP (36).

El apego desorganizado no significa solamente presentar conductas bizarras. Se consideran también las experiencias como la ansiedad, que el niño no puede resolver, ya que el cuidador, paradójicamente, es al mismo tiempo la fuente de temor y la única presencia potencialmente reaseguradora (37). Frente a esta situación paradójica, la única estrategia “organizada” para atenuar el estrés es mantenerse apartado. La esencia del apego desorganizado es el “miedo sin solución”.

En mi opinión, los empiristas del apego no suelen tener en cuenta algunas ideas de Fairbairn (38) que pueden aportar alternativas, desde un modelo no exclusivamente basado en la evidencia, al “miedo sin solución”. El autor y analista escocés considera que los objetos “malos” pueden ser internalizados bajo la forma de lo que denomina *objetos malos internalizados*, que, en definitiva, son objetos malos rechazados. Fairbairn considera que un objeto malo es aquel que no brinda satisfacción (por ejemplo, el objeto parental inductor de miedo y de maltrato) y se “controla” mejor internalizándolo y haciéndose cargo de la maldad de ese objeto; por ejemplo, un paciente de este autor relató una experiencia propia a los cinco años: “La puerta del pasillo aprisionó mi dedo y me arranco la uña; me había portado mal todo el tiempo... No sé si merecía ese castigo. Recuerdo que mi madre no estaba en ese momento, pero inmediatamente me llevé al hospital. Mi temor era intenso... Al principio solo estaba presente la niñera que nos cuidaba”.

El mismo paciente aportó otro recuerdo de un nuevo “accidente”: “Estábamos de vacaciones de verano en el hotel que tenía una inmensa pileta. Recuerdo caminar por el borde de la pileta. No sabía nadar. Creo que alguien me empujó. Recuerdo estar sumergido por un tiempo que me pareció eterno. Mi hermana me sacó de ese fondo. No sé dónde estaría mi mamá. Como era habitual, mi padre no había viajado”. Este recuerdo infantil fue corroborado por el autor (DC) en una entrevista ulterior mantenida con la hermana del paciente. Se trató de un hecho traumático real no fantaseado.

Celani (39), un continuador contemporáneo de las ideas de Fairbairn, redefine el concepto de *defensa moral* como el uso

Cuadro 1

Apego y TLP		
	<ul style="list-style-type: none"> • El TLP puede ser visto como un desorden relacionado con la dificultad para regular afectos y sentimientos, en el cual las amenazas más leves al vínculo de apego pueden ser experimentadas como devastadoras y desequilibrantes • El TLP sería en sí mismo un desorden relacionado con apego inestable y amenaza de ruptura. 	

racionalizado de la agresión que utiliza el paciente que fue maltratado. Ese maltrato se debe a una reacción legítima de los objetos parentales hacia su propia maldad: “Lo tengo mercedo, no fui buen hijo”, “Mi madre me decía que tuvo que trabajar como prostituta porque no tenía dinero para alimentarme ni otros familiares que pudieran cuidarme”. De esta manera, el terapeuta debe ayudar al paciente a relocalizar la “maldad” en los objetos originales (muy lentamente) y, al mismo tiempo, hacer esfuerzos para no promover una separación o crítica prematura hacia los padres y, por consiguiente, hacia la terapia.

Como veremos luego en la sección terapéutica, esta estrategia sería una forma de ayudar al paciente a renunciar a formas de funcionamiento basados en la prementalización, en la cual ciertos pacientes TLP funcionan “como si nada hubiera ocurrido con sus padres” u otros objetos hacia quienes, eventualmente, desplazan sus vínculos de dependencia.

Continuando con los hallazgos de la investigación, resulta altamente disruptivo comprobar la confusión de funciones de la diada que se presenta de la siguiente manera. El ítem 8 es de mi consideración siguiendo las ideas de Winnicott **de objeto transicional** (40).

1. El niño lleva adelante la iniciativa para crear la relación.
2. El niño entretiene a los padres mediante demostraciones de afecto exageradas.
3. Estructura la relación.
4. Intenta una disminución (no exitosa) de la hostilidad parental.

5. El niño presta mayor atención hacia los padres, cuando normalmente debería ser a la inversa.

6. Motiva o anima a los objetos parentales en un nuevo ejemplo de reversión de roles.

7. Los padres abdican su función específica de cuidado y contención.

8. El niño cumple el papel de objeto transicional para los padres.

Pero debemos tener en cuenta que estos factores se encuentran implícitos en un marco de vulnerabilidad. La infancia contribuye, pero no determina lo que ocurrirá ulteriormente. Los patrones de conducta continúan evolucionando y pueden originar riesgo adicional hacia la mitad de la infancia y la adolescencia.

Síntesis de las características de apego en el adulto con TLP

De acuerdo con el modelo descripto anteriormente, los adultos con TLP presentan los siguientes patrones más frecuentemente que los pacientes con otros trastornos de la personalidad (41, 42) (Cuadro 2):

- El **apego seguro** resulta muy poco frecuente en pacientes TLP.
- **Inseguro/ansioso** (también denominado preocupado): se trata de pacientes sensibles al rechazo y con niveles elevados de ansiedad. Esta modalidad puede presentarse también en otros subtipos de trastornos de la personalidad: histriónico, dependiente y evitativo. Se observó en los pacientes limítrofes

Tabla 1

Resumen de estrategias de apego desorganizadas presentes en los niños (23).

Indicadores de estrategias de apego desorganizadas en presencia de los padres
<ul style="list-style-type: none"> • Afectos disfóricos Afecto depresivo Conductas temerosas o aprensivas • Conductas conflictivas Inhibición de una acción recientemente iniciada Congelamiento (<i>freezing</i>) e inmovilidad • Conductas desorientadas Deambulación errática Expresiones confusas Aturdimiento • Ausencia de una estrategia consistente Combinación de conductas inesperadas Secuencias de conductas de diferentes formas de apego desorganizado

bajo esta categoría que presentaban mayor comorbilidad con la depresión y con los trastornos por ansiedad.

- **No resuelto/desorganizado:** Junto con el patrón precedente, presentan una relación frecuente con situaciones traumáticas no resueltas que pueden incluir distintas formas de maltrato, incluso abuso sexual. Los estudios evidencian que los padres de estos pacientes presentan ellos mismos una historia de apego no resuelto relativa a pérdidas propias, que configuran una transmisión intergeneracional de los problemas en el apego. Los pacientes con TLP en esta categoría parecen ser los más perturbados psicopatológicamente y los que presentan mayores niveles de inestabilidad afectiva.

Respecto de las estrategias empleadas para lidiar con las alteraciones crónicas y tempranas del apego, los adultos con apego preocupado hiperactivan el sistema de apego buscando relaciones en forma impulsiva y desarrollando una fuerte dependencia emocional, mostrando baja tolerancia a la ansiedad, bajo umbral a situaciones potenciales de rechazo, inestabilidad afectiva, consumo de sustancias como forma de aliviar sentimientos de abandono, hipocondriasis para buscar cuidado que, por lo general, genera rechazo en aquellos que desean vincularse con estos pacientes, por lo que se presenta un círculo vicioso de rechazo-abandono-nueva búsqueda de relaciones o conducta hipocondríaca de difícil tratamiento.

El subtipo evitativo, por el contrario, evidencia lo que Bate-man *et al.* (43) denominan *estrategias de hipoactivación del apego*. Se muestran poco afectivos, no demasiado interesados en las relaciones, pasivos y, en ciertos momentos, omnipoten-

tes y consideran que no necesitan relaciones profundas y que pueden resolver todos sus problemas por sí mismo sin ayuda de otros. Bowlby (44) denominó a estas personalidades como *autoconfiados compulsivos*.

Los subtipos de apego ansioso/preocupado y el no resuelto conducen a evidentes fallas temporales, dependientes del contexto y de la calidad de las relaciones interpersonales de los procesos de mentalización, ya que la energía disponible para pensar en sí mismos y en los otros, simbolizar, abstraer y fantasear (mentalizar) se encuentran comprometidas.

Oscilaciones en el apego en el TLP

Las formas de apego preocupadas y no resueltas muestran, implícitamente, el dilema o conflicto presente en la mayoría de los pacientes TLP: temor al acercamiento emocional hacia los otros significativos por miedo a la pérdida posterior de esos vínculos o, en menor medida, por ansiedades relativas a quedar atrapado en una relación vivenciada como sofocante o engolfadora que llevaría a la amenaza de pérdida de la propia identidad (46).

Melges *et al.* (47) proponen un modelo cibernético para explicar este dilema (al igual que Bowlby, quien consideraba el modelo del apego con ese funcionamiento). Este se explica mediante una regulación de la distancia emocional en las relaciones que mantienen los pacientes límite. Tanto la cercanía emocional como la distancia generan un *feedback negativo*. Esto conduce a que el paciente oscile entre vínculos de apego ↔ desapego como una forma de mantener la distancia emocional (en términos de Fonagy, serían similares a las

Tabla 2

Clasificación del apego en niños de acuerdo con el paradigma de “situación extraña”.

Clasificación de Ainsworth (1978)
<p>Basada en un modelo experimental que dominó <i>situación extraña</i></p> <p>Describe las siguientes reacciones en el niño al reunirse con su madre luego de breves y sucesivas separaciones en una situación no familiar o extraña.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Seguro: buscan proximidad hacia la madre cuando esta retorna, aunque hayan sentido estrés durante la separación retornan al juego y a la exploración rápidamente, demuestran regulación afectiva frente a experiencias de separación. 2. Ansioso/evitativo: parecen menos ansiosos durante la separación y tienden a ignorar a la madre cuando retorna. No muestran preferencia hacia la madre respecto del extraño. 3. Ansioso/resistente o ambivalente: limitada exploración y juego, perturbaciones frente a la separación y manifiestan frente al retorno de la madre una conducta de aferramiento, enojo y tensión. Lentitud para recobrar la calma. 4. Desorganizado/desorientado: sin estrategia específica ante separación, muestran agitación motora o inmovilización y deseo de escapar de la situación aún en presencia de los cuidadores.

estrategias de hipoactivación e hiperactivación del sistema de apego). Con el término *cibernético*, Melges hace referencia a un proceso de control mediado por mecanismos de retroalimentación. Si el mecanismo es negativo, indica información que se ha alejado de un objetivo y requiere un nuevo control. Esto puede observarse en las relaciones de pareja entre pacientes con TLP. Cuando uno de ellos culpa al otro por alguna razón, el otro miembro de la pareja intenta una retaliación, el intento de corregir esta situación amplifica el conflicto original y ocurre un círculo vicioso o espiral de conflictos y la conducta apego ↔ desapego. Para ejemplificar mejor este modelo, podemos hacer la analogía con un termostato de aire acondicionado establecido en mantener la temperatura en 25 °C. Cada vez que la temperatura ambiente se aparta de la establecida por el sistema de control, se produce un ajuste.

Este modelo podría explicar la patología del TLP como una serie continua de intentos fallidos de mantener la homeostasis en las relaciones interpersonales, las cuales, debido a

factores genéticos y psicosociales, se prestan a una desregulación permanente.

Uno de los objetivos de la MBT para TLP es, en primer lugar, mentalizar emocionalmente este dilema, que casi invariablemente se presentará entre el paciente y el equipo de tratamiento, y, en el caso de los grupos, en la relación de los pacientes con sus pares. El modelo de hospital de día para el tratamiento del TLP ofrecería una inmejorable oportunidad para estudiar y observar estas dinámicas y conseguir “regular” el termostato. Al mismo tiempo, de gran importancia es la ganancia de confianza epistémica que, en forma lenta pero sostenida, el paciente va logrando con sus pares y con los terapeutas (43, 48).

En pacientes con TLP, la distancia emocional se vivencia como ansiedades relativas a la cualidad de abandono y el acercamiento al intento de ser controlado o dominado.

En párrafos anteriores, hice referencia a las ideas de Celani, que pueden ser comprendidas mediante este modelo, en es-

Tabla 3

Clasificación de apego en adultos de acuerdo con AAI (19).

Patrones de apego en el adulto (AAI)	
1. Seguro/autónomo:	valoran la relación de apego. Integran de manera coherente los recuerdos de las relaciones en una narrativa significativa.
2. Inseguro/despreciativo:	niegan, devalúan, denigran, idealizan (en algunos casos) las relaciones actuales o pasadas. Integran mal los recuerdos de las experiencias con su significado actual.
3. Inseguro-ansioso/preocupado:	se encuentran abrumados o confundidos por relaciones actuales o pasadas. El individuo busca relaciones compulsivamente y muestra conductas para llamar la atención.
4. No resuelto/desorganizado:	desorganización de la representación de los vínculos de apego, desorganización de las narrativas o confusión, antecedentes de trauma infantil.

Tabla 4

Síntesis de la relación TLP y estilo de apego (modificada de: Choi-Kain, L y Finch, E. 2017) (41).

Dimensiones fenotípicas del TLP	Estilo de apego
Dificultades en la autorregulación: impulsividad, reactividad emocional e ira.	Ansioso/Ambivalente
Conductas de automutilación y disociativas.	Desorganizado
Relaciones interpersonales inestables, idealizadas o devaluadas en forma alternante	No clasificado

pecial, cuando se lo aplica a familias con algún integrante con TLP. El paciente teme ser abandonado si expresa y demuestra deseos de independencia y autonomía; por otro lado, si permanece sumiso a la familia, sufre el temor de ser dominado/controlado y podría llegar a sentir un profundo enojo y conductas impulsivas para demostrar la ira o controlarla, intentos que resultan fallidos, ya que pueden empeorar la patología de TLP sin mejorar el conflicto subyacente o puede inducir al clínico, si el paciente se encuentra bajo tratamiento psicofarmacológico, a aumentar/combinar/sustituir drogas de dudosa eficacia.

Retornando al modelo presentado anteriormente, la situación de apego ↔ desapego deja al paciente (y sus relaciones más significativas) en un estado de desconcierto con dificultades simultáneas y paradójicas para separarse o permanecer en una relación menos atemorizante o controladora.

Repetidamente, el paciente TLP bascula entre el **apego** (amor, aferramiento y dependencia) y el **desapego** (ira, devaluación de la relación y tristeza por el abandono). Funciona dentro de un rango estrecho. Demasiado cerca o demasiado lejos es amenazante. Cuando dicho rango es superado por modificaciones leves, el paciente TLP experimenta retroalimentación negativa (el termostato se aleja del punto de control).

En el marco de explicación cibernético, las emociones displacenteras se experimentan como señales erróneas que reflejarían la dificultad subjetiva de alcanzar un objetivo. El paciente experimenta recurrentemente un “error” y las mencionadas emociones cuando se relaciona con otros (demasiada cercanía), como cuando realiza acciones para alejarse. Por lo tanto, presenta los factores para generar relaciones amor/odio e inestabilidad afectiva. Por otra parte, el paciente permanece fijado en un eterno presente que no le permite mantener los recuerdos de relaciones con cualidades diferentes (47).

La participación paterna en el modelo de apego

Anteriormente, hice referencia, en el marco del apego, a la conducta parental. Con esto busco resaltar que, si bien el papel de la madre (o, si fuera un niño huérfano, el cuidador primario) resulta insoslayable, investigaciones recientes señalan e intentan comprobar la función y los mecanismos neuronales de las conductas paternas y sus efectos en los hijos (49).

Esta relación es de doble vía: cambios en las redes neuronales del hijo ↔ cambios en los circuitos cerebrales paternos y posterior transmisión generacional de esos cambios. La crianza y cuidados de la progenie resulta uno de los mecanismos más evolucionados y conservados en las especies y, tal vez, el más importante de todas las conductas sociales (50).

Veamos la perspectiva desde los siguientes tres puntos:

1) ¿Qué se sabe, actualmente, de los circuitos neuronales que sustentan la conducta paterna, al igual que su modulación y control hormonal?

2) ¿Cuál es la importancia real y actual que estos mecanismos tienen para el desarrollo infantil?

3) La investigación en este campo puede traer a la luz los mecanismos de la sociabilidad en nuestra especie, que incluyen funciones cerebrales de alto nivel social y el desarrollo del cerebro social (teoría de la mente y mentalización).

Las investigaciones de Ruth Feldman de la Universidad Bar Ilan de Israel y Yale permiten aproximaciones interesantes a la sociobiología de la conducta paterna, que pueden ser importantes para complementar la teoría del apego y los tratamientos sugeridos cuando existen graves traumas de apego (50).

En primer lugar, presento un breve comentario acerca del modelo de paternidad en la sociedad estadounidense –solo

Cuadro 2

Síntesis de la teoría de Fonagy et al. acerca del apego patológico en el TLP.

- Fonagy considera el TLP como patología de déficit. El niño abusado intenta inhibir la capacidad para pensar, de otra forma tendría que considerar la maldad del objeto de quien puede necesitar para sobrevivir.
- Hipervigilante hacia otros sin prestar atención hacia su mundo interno.
- El apego desorganizado da lugar a un self desorganizado.
- La mentalización actúa como buffer, frente a una situación conflictiva puede dar lugar a alternativas o hipótesis auxiliares.

como ejemplo; no necesariamente debe ser extrapolado a otras culturas como las del mundo oriental—.

El papel de la figura paterna ha sufrido cambios importantes. Al menos en nuestra cultura occidental, existe un conflicto constante entre la figura paterna como un proveedor material (tradición ya expuesta en la Biblia: “Te ganarás el pan con el sudor de tu frente”) y la importancia de su presencia en la crianza. En Estados Unidos, en los períodos iniciales de la industrialización, ser un “buen padre” era instruir al hijo en la devoción religiosa, inculcar hábitos de trabajo y facilitar el conocimiento para tener éxito en la cultura predominantemente agraria. Esta modalidad de relación comenzó a cambiar luego de la guerra civil en el siglo XIX. El crecimiento de la economía, entre otros factores, condujo al padre “fuera de la casa” para integrarse a la fuerza laboral. Este cambio permitió el crecimiento de una fuerte clase media al mismo tiempo que puso mayor atención en los derechos de los niños, que ya no debían ser considerados una fuerza laboral adicional en las tareas rurales (los niños comenzaron a escolarizarse). Otro cambio sorprendente fue la presencia de algunos padres en el momento preciso del nacimiento de su hijo.

Hacia el comienzo del siglo XX, ocurrió un importante fenómeno: la tasa de natalidad comenzó a bajar de seis hijos promedio en cada familia a tres. Estos cambios favorecieron, tal vez, una mayor atención hacia los hijos o el temor de los padres a la mortalidad temprana de los infantes por diversas enfermedades. Al mismo tiempo, la psicología infantil daba sus primeros pasos reconociendo la importancia de los procesos de desarrollo en los niños. Al menos en EE. UU. y en gran parte de Europa, dos hechos cruciales debilitaron aún más la presencia paterna: la gran crisis económica de 1920 y las guerras mundiales, en especial la Segunda Guerra, que menoscabó aún más la presencia paterna y generó miles de niños huérfanos de padre.

Otro cambio mayor ocurrió en la década de los sesenta con el surgimiento de los movimientos de liberación femenina, lo que permitió a la mujer tener los merecidos derechos de incorporación a la educación y a la fuerza laboral (aunque tal vez estos hechos hayan ocurrido antes de la década de los sesenta, según mi opinión). La situación social en EE. UU. (al menos tomándola como modelo estándar) evolucionó a la situación de que los niños pasaran las noches fuera del hogar familiar. Esto, junto con el aumento de la criminalidad, el abuso de drogas y el alcohol en adolescentes llevó a considerar que el padre “ya no era necesario”.

Las evidencias provistas en este artículo y en las investigaciones presentadas a continuación permitirán una profunda reflexión acerca de la importancia de la interacción del niño con el padre en aquello que, en mi opinión, debería denominarse la *segunda generación de los estudios acerca del apego*.

Neurobiología de la conducta paterna

En primer lugar, las investigaciones recientes (49, 50, 52, 53) encuentran una red neuronal que denominan *red neuronal global de cuidado parental*. Esta se extiende a nivel corti-

cal-subcortical y representa el sustrato de la conducta paterna y materna. Dicha red, en parte, coincide con los circuitos y con las áreas de la mentalización.

La red de circuitos corticales y subcorticales relacionados con la conducta paterna no es muy diferente a aquellas involucradas en otras especies de mamíferos y abarca las conexiones entre la amígdala (AMG), el globo pálido (GP) y las respectivas conexiones con el polo cortical frontal (50). Las áreas correspondientes a la **mentalización** abarcan el sulcus temporal superior (STS), la unión temporal-parietal (TPJ, por su sigla en inglés) y los polos temporales. La regulación emocional comprende la corteza prefrontal orbital (OFC, por su sigla en inglés), la corteza prefrontal dorsal lateral (DLPFC, por su sigla en inglés) y la corteza prefrontal ventral lateral (VIPFC, por su sigla en inglés).

Otro concepto para tener en cuenta en la relación paternofamiliar —según estudios del apego de segunda generación como se mencionó anteriormente— es el de **personificación simulada**. Este implica la coordinación motora-perceptual y una especie de conocimiento “como si” de las acciones del niño, incluido en el cerebro paterno. Estas acciones ocurren vía un sistema de “simulación personificada” que le permite al padre resonar al unísono con la motricidad del niño y sus estados emocionales, que finalmente resultan en una comunicación social coordinada, proceso similar al que ocurre durante la mentalización. Estos cambios asociados con la conducta paterna ocurren mediante la activación del lóbulo parietal inferior (IPL) y el área motora suplementaria (SMS) (49, 52).

Se observa un mayor grado de conectividad entre la AMG y el STS en los padres biológicos respecto de los padres adoptivos, en tanto que, en las madres, se observa una mayor conectividad en el circuito de recompensa, la vía mesolímbica y las estructuras subcorticales como el núcleo accumbens (NAcc), con mayor predominio de neurotransmisión dopaminérgica (DA).

En segundo lugar, se ha comprobado que la conducta paterna se asocia a cambios en la organización de los circuitos que intervienen en los fenómenos de plasticidad neuronal facilitados molecularmente. Como ya fue dicho respecto del OXI, esta neurohormona favorece la reorganización de circuitos que incrementan la actividad entre la amígdala, el hipocampo y precúneo, las cuales son consideradas, al mismo tiempo, áreas de mentalización, y la OFC, que participa en la regulación emocional (50, 52). Los cambios plásticos en las regiones mencionadas parecen ser más importantes en el padre, y existe cierta variabilidad entre especies (49, 52-53). En esta reorganización, participan también los estímulos que provienen del infante, los cuales están más acentuados en el cerebro paterno respecto del materno, lo que se logra mediante interacciones sucesivas y repetidas con la figura paterna durante un determinado período de mayor sensibilidad (una suerte de ventana temporal).

Feldman *et al.* sostienen que aquellos padres involucrados en el cuidado filial muestran una activación en todas las regiones del sistema neuronal global del cuidador (medida mediante estudios por imágenes) en respuesta a estímulos

provenientes del niño, en comparación con aquellos que no son padres. Esta actividad no se observa en padres que no se relacionan con sus propios hijos (52, 55).

Otros cambios observados en la conducta paterna fueron los siguientes:

- Aumento en el volumen de la sustancia gris en la madre y en el padre luego del parto hasta el 4.º mes de vida neonatal y aumento de la conectividad en los padres en la AMG, el hipotálamo, la corteza subgenual y la corteza prefrontal lateral (PFCL, por su sigla en inglés). Recordemos que algunas de estas áreas corresponden a procesos de mentalización.

- Un concepto importante para tener en cuenta es el de *sincronía* conductual (del griego σύγχρονος *sýnchronos*, coincidencia de hechos o fenómenos en el tiempo), denominada también *coordinación*, *coregulación* o *respuesta mutua*. Estos procesos implican la capacidad para comprometerse en intercambios con los otros significativos en eventos sociales unificados. También implica la coordinación *online* de los procesos fisiológicos, conductuales y hormonales entre los miembros participantes de determinada conducta social. La relación paternofamiliar favorece el desarrollo psicofisiológico y social del niño, y requiere, para producirse, cierta ventana de tiempo o período crítico (53).

- La sincronía emocional que involucra el sistema de neurotransmisión OXI tanto de la madre como del padre permite el desarrollo de este mismo sistema hormonal en los hijos, lo que favorece la interacción social, la conducta acorde y la transmisión intergeneracional del vínculo de apego (50). Una investigación de Feldman et al. (54) ofrece una prueba de este proceso: 36 madres y 19 padres interactuaron durante 15 minutos con sus hijos. Los investigadores midieron la concentración basal de OXI parental (madre y padre) y la midieron luego de la interacción (juego durante 15 minutos) y la concentración en saliva de OXI. Encontraron que los niveles de OXI se mantuvieron estables durante la evaluación y se elevaron luego de la interacción socioemocional tanto en los padres como en sus hijos (4-6 meses de edad). Este estudio fue el primero en comprobar que, en los humanos, la interacción socioafectiva con sus respectivos hijos incrementa los niveles de OXI en la tríada; sin embargo, el estudio tuvo ciertas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta: este no fue longitudinal y empleó una sola medición, como fue mencionado anteriormente. Por otra parte, se midió la concentración en saliva de OXI, que puede no ser representativa del nivel de OXI cerebral.

Síntesis de los sistemas relacionados con la conducta paterna

Resultan de importancia el **sistema de empatía** que comprende la actividad de la ínsula anterior y el sistema de neuronas en espejo (MNS), que intervienen en la capacidad para resonar con los estados emocionales y el dolor observado en

los otros. Mediante la formación de circuitos de experiencias en “primera y tercera persona” (53), este permite “anclar” los sentimientos en el momento actual. El segundo sistema importante es el que comprende la **mentalización** (ya descrito), relacionado con el primer sistema, ya que la conducta paterna abarca comprender los estados emocionales y las cogniciones en uno mismo y en los otros.

Todos estos sistemas corresponden a aquello que Feldman denomina **cerebro social**, más desarrollado en nuestra especie debido al crecimiento amplio de las cortezas asociativas en comparación con las áreas sensoriomotoras, que son más primitivas (esto no significa menos desarrollo, sino funcionamiento inicial). Estas regiones se encuentran más desarrolladas en chimpancés respecto de nuestra especie. La conducta paterna en monos parece más limitada y transitoria. En los *sapiens*, la conducta paterna tiene relación con el desarrollo de la memoria, las señales multimodales y los procesos asociativos (53).

En nuestra especie, para el desarrollo del cerebro paterno, son importantes las conexiones entre la amígdala y el sistema de recompensa, las primeras por la conducta paterna de vigilancia y preocupación por la seguridad física y emocional del infante, y la segunda, por la recompensa emocional que genera la relación paternofamiliar. Resulta importante la inducción de mayor plasticidad cerebral que genera en el padre la relación con su hijo, ya que permitiría una oportunidad para la reorganización de las regiones cerebrales ya mencionadas. En este proceso, la OXI parece tener una función crítica, ya que favorece la organización de circuitos que sustentan la conducta paterna (52-55).

Como resultado y consecuencia importante de la conducta paterna suficientemente buena, se observa en los niños lo siguiente: 1) una disminución de la agresión y de la conducta impulsiva; 2) una mayor cooperación entre pares; 3) un mayor respeto y empatía en la relación entre pares, y 4) una transmisión intergeneracional de estas conductas a las futuras generaciones.

Una revisión contemporánea del trauma de apego basado en la mentalización

Actualmente, Fonagy *et al.* (65) han comenzado una actualización y una ampliación de la comprensión del trauma de apego, la mentalización, la cognición social, la aplicación de estos conceptos en el TLP y las consideraciones para el tratamiento. A continuación, haré referencia a los componentes esenciales de estos cambios.

Ya fue mencionado que el problema central de todos los trastornos de la personalidad y del TLP en particular es el problema de la identidad: la difusión de la identidad, la identidad pobremente integrada y las deficiencias en el sentido del sí mismo.

En otro trabajo me he referido también al sentimiento de exclusión social y otros autores han hecho referencia al papel central del fenotipo de hipersensibilidad en las relaciones interpersonales (56-58). Estas deficiencias en la estructura

mental y en el sistema representacional, típicas de los pacientes con TLP, se han relacionado con otras características clave del trastorno, como la inestabilidad afectiva, la disociación y la impulsividad.

La práctica clínica y la investigación sugieren una prevalencia elevada de experiencias adversas tempranas (59-64) al menos en un grupo de pacientes TLP.

Luyten *et al.* (65) señalan que el modelo de trauma complejo (TC), en particular, desempeña un papel clave en la explicación de los problemas graves en la identidad en pacientes con TLP.

El TC comprende todas aquellas situaciones adversas de origen temprano –o al menos hasta la adolescencia– y comprende un conjunto amplio de adversidades como el abuso sexual, físico o psicológico, la enfermedad mental grave de los padres, etcétera, que ocurren a lo largo del desarrollo infantil y se enmarcan en el mencionado trauma de apego. En la bibliografía se lo denomina también *trauma tipo 2* para diferenciarlo del PTSD o del trauma tipo 1, que ocurren como respuestas a situaciones puntuales catastróficas, por ejemplo, haber sufrido un accidente o ser víctima de un delito. El TC tipo 3 hace referencia a aquellas situaciones de maltrato o de descuido emocional y abuso sexual perpetradas en el contexto del apego.

Se piensa en dos cambios importantes relacionados con el punto de vista sobre el TC: 1) el impacto negativo del TC debe considerarse dentro de un marco más amplio que enfatiza las interacciones continuas entre los factores ambientales y los factores biológicos, y 2) la **confianza epistémica** se ve interrumpida por el trauma. Se producen fallas graves en la capacidad de apego y las propiedades asociadas de cognición social o mentalización, lo que cierra la mente del individuo hacia el mundo social y, por lo tanto, la posibilidad de aprender y de recalibrar la capacidad de mentalización. La idea central que subyace al enfoque actual del trauma complejo y a la identidad es ese entorno de contexto sociocultural.

El colapso en la comunicación y el aprendizaje social genera la experiencia de aislamiento que se asocia con un trauma complejo, lo que es típico de las personas con TLP y cierra aún más la capacidad de acceder al funcionamiento adaptativo de la imaginación social en las relaciones interpersonales.

Esta situación ha llevado a una segunda tradición en la investigación sobre la naturaleza y el diagnóstico del TLP,

haciendo hincapié en los puntos en común entre los pacientes con TLP y los pacientes con trastorno de la personalidad en general. Históricamente, varios enfoques teóricos han invocado la idea de un sentido alterado del sí mismo o de la identidad. De acuerdo con estos hallazgos, se han propuesto diferentes niveles de deficiencias en el sí mismo o en la identidad y en el funcionamiento interpersonal como dimensiones centrales que subyacen a los trastornos de la personalidad y al TLP específicamente.

De hecho, se puede considerar que el TLP es el trastorno prototípico en cuanto a los problemas relacionados con la identidad y aquellos asociados con el apego y con las relaciones interpersonales. En mi opinión, no se ha hecho suficiente hincapié en que, si bien el TLP se caracteriza por la difusión de la identidad y la marcada inestabilidad y fluidez asociadas con estos rasgos, al mismo tiempo también se asocia con una marcada rigidez. La rigidez de los pacientes con TLP ha sido un componente central en muchas teorías del TLP y se ha invocado para explicar la estabilidad temporal y cruzada de los rasgos de personalidad relacionados con este diagnóstico. Sin embargo, existe un claro riesgo de reificación y circularidad aquí, ya que necesitamos comprender los mecanismos responsables de la disminución, en estos pacientes, de la capacidad de adaptación y de cambio, y las raíces del desarrollo de este proceso.

En este contexto, los teóricos del desarrollo emocional en el marco del apego han descrito el cambio adaptativo de la personalidad respecto la capacidad de responder adecuadamente a las circunstancias de la vida interna y externa siempre cambiantes (7, 30, 44). Desde una visión actual, tanto los enfoques de apego como los teóricos de la relación de objeto han descrito la rigidez como una característica central de la patología de la personalidad (66). Específicamente, Blatt y sus colegas han enfatizado que, si bien el desarrollo adaptativo de la personalidad se caracteriza por la capacidad de reevaluar constantemente el sentido del sí mismo y la relación en el curso del desarrollo, la psicopatología implica una falta de capacidad para moverse con flexibilidad alrededor de cualquier polaridad, lo que lleva a un énfasis exagerado de la identidad y de la autonomía, o del apego y de la relación (67, 68).

Bibliografía

- 26. Levy KN, Scala JW, Temes CM, Clouthier TL. An integrative attachment theory framework of personality disorders. En: Huprich SK. ed. *Personality disorders: toward theoretical and empirical integration in diagnosis and assessment*. Washington DC: American Psychological Association; 2015 p. 315-43.
- 27. George C, Kaplan N, Main M. The adult attachment interview unpublished manuscript. University of California at Berkeley. 1985.
- 28. Hazan C, Shaver P. Romantic love conceptualized as an attachment process. *J Pers Soc Psychol*. 1987; 52: 511-24.
- 29. Bartholomew K, Horowitz LM. Attachment styles among young adults: a test of a four-category model. *J Pers Soc Psychol*. 1991; 61: 226-44.
- 30. Bowlby J. *A secure base clinical applications of attachment theory*. New York: Routledge Classics; 2005.
- 31. Levy KN, Clarkin JF, Yeomans FE, Scott LN, Wasserman RH, Kernberg OF. The mechanisms of change in the treatment of borderline personality disorder with transference focused psychotherapy. *J Clin Psychol*. 2006; 62(4): 481-1.
- 32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Washington DC: American Psychiatric Association 1994.
- 33. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013.
- 34. Stepp SD. Parent child interactions and development of BPD. *Proceedings of the Attachment conference*; 2017 October 27-29; Boston, USA. p. 53-73.
- 35. Lyons-Ruth K. Disturbed attachment re-

relationships in infancy: long-term outcome. Proceedings of the Attachment conference; 2017 October 27-29; Boston, USA. p. 53-73.

- 36. Lyons-Ruth K, Bureau JF, Holmes B, Easterbrooks A, Brooks NH. Borderline symptoms and suicidality/self-injury in late adolescence: prospectively observed relationship correlates in infancy and childhood. *Psychiatry Res.* 2013; 206(2-3): 273-281.
- 37. Van Ijzendoorn MH, Schuengel C, Bakermans-Kranenburg MJ. Disorganized attachment in early childhood: meta-analysis of precursors, concomitants, and sequelae. *Dev Psychopathol.* 1999; 11(2): 225-50.
- 38. Fairbairn RW. Teoría psicoanalítica de la personalidad. Buenos Aires: Hormé; 1964.
- 39. Celani DP. Fairbairn's object relations theory in the clinical setting. New York: Columbia University Press; 2010.
- 40. Winnicott DW. Transitional objects and transitional phenomena—a study of the first not-me possession. *Int J Psychoanal.* 1953; 34: 89-7.
- 41. Choi-Kain L, Gunderson J. Applications of good psychiatric management for borderline personality disorder. A practical guide. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2019.
- 42. Lorenzini N, Fonagy P. Attachment and personality disorders: a short review. *Focus.* 2013; 12 (2): 155-65.
- 43. Bateman A, Fonagy P. Handbook of mentalizing in mental health practice. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2012.
- 44. Bowlby J. Attachment and loss: loss, sadness and depression. London: Hogarth Press/Institute of Psychoanalysis; 1980.
- 45. Agrawal H, Gunderson J, Holmes B, Lyons-Ruth K. Attachment studies with borderline patients: a review. *Harv Rev Psychiatry.* 2004; 12(2):94-4.
- 46. Basili RM, Sharpin I. Fairbairn's theory, borderline pathology and schizoid conflict. En: Scharf JS, Scharf D. eds. The Legacy of Fairbairn and Sutherland psychotherapeutic applications. New York: Routledge; 2005. p. 129-140.

- 47. Melges FT, Swartz MS. Oscillations of attachment in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 1989; 146(9):1115-20.
- 48. Bateman AW, Fonagy P. Effectiveness of psychotherapeutic treatment of personality disorder. *Br J Psychiatry.* 2000; 177(2): 138-43.
- 49. Royle NJ, Russell, AF, Wilson, AJ. The evolution of flexible parenting. *Science.* 2014; 345 (6198):776-81.
- 50. Feldman R, Braun K, Champagne FA. The neural mechanisms and consequences paternal caregiving. *Nat Rev Neurosci.* 2019; 20:205-24.
- 51. Waxman, OB. What it means to be a 'good' father in America has changed. Here's how. *TIME* <http://time.com/5312912/history-american-fathers/> (15 Jun 2018).
- 52. Feldman R. The adaptive human parental brain: implications for children's social development. *Trends Neurosci.* 2015; 38(6):387-99.
- 53. Feldman R, Bamberger, E, Maymon-Kanat, Y. Parent-specific reciprocity from infant to adolescence shapes children's social competence and dialogical skills <http://dx.doi.org/10.1080/14616734.2013.782650>
- 54. Feldman R, Gordon I, Zagoory-Sharon O. The cross-generation transmission of oxytocin in humans. *Hormones and Behavior.* 2010; 58: 669-72.
- 55. Gunderson JG. Borderline patient's intolerance of aloneness: insecure attachments and therapist availability. *Am J Psychiatry.* 1996; 153: (6): 752-8.
- 56. Gunderson JG. Disturbed relationships as a phenotype for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2007 164(11): 1637-39.
- 57. Gunderson JG, Lyons-Ruth K. BPD'S interpersonal hypersensitive phenotype: a gene-environment-developmental model. *J Pers Disord.* 2008; 22(1): 22–41.
- 58. Bach B, Fjeldsted R. The role of DSM-5 borderline personality symptomatology and traits in the link between childhood trauma and suicidal risk in psychiatric patients. *Borderline Personality Disor Emot Dysregul.* 2017; (4)12: 2-10.

- 59. Johnson J, Cohen P, Smailes E, Skodol A, Brown J, Oldham J. Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Compr Psychiatry.* 2001; 42(1):16-23.
- 60. Arntz A, Dietzel R, Dreessen L. Assumptions in borderline personality disorder: specificity, stability and relationship with etiological factors. *Behav Res Ther.* 1999; 37(6):545-57.
- 61. Zanarini MC, Frankenburg FR, Khera GS, Bleichmar J. Treatment histories of borderline inpatients. *Compr Psychiatry* 2001; 42(2): 144-50.
- 62. Cohen DE. Endofenotipos en el trastorno límite de la personalidad. *Enfoque en la neurobiología del apego. Psicofarmacología.* 2010; 64, 9-16.
- 63. Cohen DE. Una visión actual de la neurobiología del trastorno límite de la personalidad centrada en la mentalización y el procesamiento emocional. *Psicofarmacología.* 2016; 9,9-23.
- 64. Luyten P, Campbell, Ch, Fonagy, P. Borderline personality disorder, complex trauma, and problems with self and identity: A social-communicative approach. *Journal of Personality.* 2019; 00: 1–18. DOI: 10.1111/jopy.12483.
- 65. Yeomans F, Clarkin J, Kernberg O. Transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2015.
- 66. Sroufe A, Carlson A, Levy K, Byron E. Implications of attachment theory for developmental psychopathology. *Dev Psychopathol.* 1999; 11, 1–13.
- 67. Blatt SJ, Blass RB. Attachment and separateness -a dialectic model of the products and processes of development throughout the life cycle. *Psychoanal Study Child.* 1990; 45:107-127
- 68. Blatt S. Polarities of experience. Washington, DC: American Psychological Association; 2008.

**Dr. Santiago Alfredo Muñoz¹, Dr. Alexis Mejías Delamano²,
Dr. Jonathan Molina³, Dr. Héctor Alejandro Serra⁴**

Fecha de recepción: 3 de febrero de 2021
Fecha de aceptación: 14 de marzo de 2021

1. Médico (UBA). Médico Especialista en Psiquiatría. Magister en Psicofarmacología. Neuroscience Education Institute (NEI). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA). Coordinador de las Diplomaturas Universitarias en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES). Socio fundador y Tesorero de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

2. Médico (UBA). Médico Especialista en Psiquiatría. Médico Especialista en Medicina Farmacéutica (UBA). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente Auxiliar de Primera, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA). Coordinador de las Diplomaturas Universitarias en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES). Socio fundador y Presidente de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

3. Médico (UBA). Médico Residente de Psiquiatría, Hospital Dr. Ramón Carrillo (Malvinas Argentinas). Cursante de la Diplomatura en Clínica Psiquiátrica y Farmacoterapia Infante Juvenil (Universidad Favaloro).

4. Médico (UBA). Médico Especialista en Farmacología (UBA). Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA). Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA). Director de las Diplomaturas en Psicofarmacología, Facultad de Ciencias de la Salud (UCES).

Estado actual del tratamiento del dolor neuropático

Resumen

El dolor suele ser un motivo de consulta muy frecuente en la consulta médica cotidiana. El dolor neuropático tiene una prevalencia importante dentro de la población general y su tratamiento es un desafío clínico relevante. La eficacia de los fármacos para el tratamiento del dolor neuropático es un aspecto relevante a tener presente por los médicos tratantes. Recientemente, ha aparecido diversos trabajos científicos que nutrieron a las guías terapéuticas de diversas sociedades científicas. En el presente trabajo se resumen las características de aquellos fármacos considerados actualmente dentro de la terapia estándar del dolor neuropático.

Palabras clave

Dolor neuropático – Tratamiento – Farmacoterapia – Actualización.

Muñoz Santiago Alfredo, Delamano Alexis Mejías, Molina Jonathan, Serra Héctor Alejandro. "Estado actual del tratamiento del dolor neuropático". *Psicofarmacología* 2021;125:21-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El dolor se define, de acuerdo a IASP (*International Association for the Study of Pain* – Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), como la experiencia sensorial y emocional desagradable en relación a un daño actual o potencial. Es un síntoma muy frecuente que puede aparecer como un síntoma único o como parte de cuadros clínicos complejos. En ciertas situaciones, el dolor será el síntoma que provoca la consulta del paciente. La mayoría de los casos de dolor (aproximadamente el 90%) se puede controlar en forma eficaz.

Dolor neuropático

En el año 1994 la IASP introdujo el término de **dolor neuropático (DNP)** como un espectro de enfermedad neurológica, asumiendo la existencia de 2 categorías muy amplias de dolor de diferente origen: el dolor nociceptivo y el dolor neuropático. El DNP es un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o por una disfunción del sistema nervioso. Posteriormente, en el año 2008 el DNP se redefinió como un "dolor que se origina como consecuencia de una lesión directa o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial". Esta definición reformulada permitió diferenciarlo del dolor nociceptivo (DNC), el cual ocurre cuando existe daño en un tejido que activa los

nociceptores debido a mecanismos inflamatorios mediado por estímulos táctiles, térmicos o químicos y que, de esta manera, transmiten impulsos nerviosos a las áreas superiores de procesamiento del dolor en el sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, poder diferenciar el DNP del DNC es crucial para establecer la estrategia terapéutica y poder mejorar la calidad de vida del paciente. Por último, en el año 2016 se propuso un tercer término: dolor nociplástico. Este nuevo término permite explicar los cuadros dolorosos como las cefaleas, el síndrome de colon irritable o la fatiga crónica donde la inflamación neurogénica, es decir aquella iniciada y mantenida por los terminales nerviosas libres periféricas, tienen un rol central y los daños tisulares son escasos o poco demostrables.

Epidemiología

El DNP consiste en un problema médico discapacitante. Su prevalencia se incrementa con el envejecimiento de la población. El DNP afecta al 7-8% de la población mundial, siendo las mujeres las más afectadas (60.5% de los pacientes). El DNP aparece frecuentemente entre los 50 y 64 años de vida. En América Latina se estima que el DNP afecta al 2% de la población en donde 15 de cada 100 pacientes que acuden al médico por dolor, dicho dolor es de tipo neuropático. Las causas más comunes de DNP son:

- 1) Dolor lumbar con componente neuropático.
- 2) Neuropatía diabética.
- 3) Neuralgia post herpética.
- 4) Dolor neuropático secuelar a una intervención quirúrgica.

Fisiopatología

Entre los mecanismos más estudiados para poder comprender la causa del DNP se incluyen:

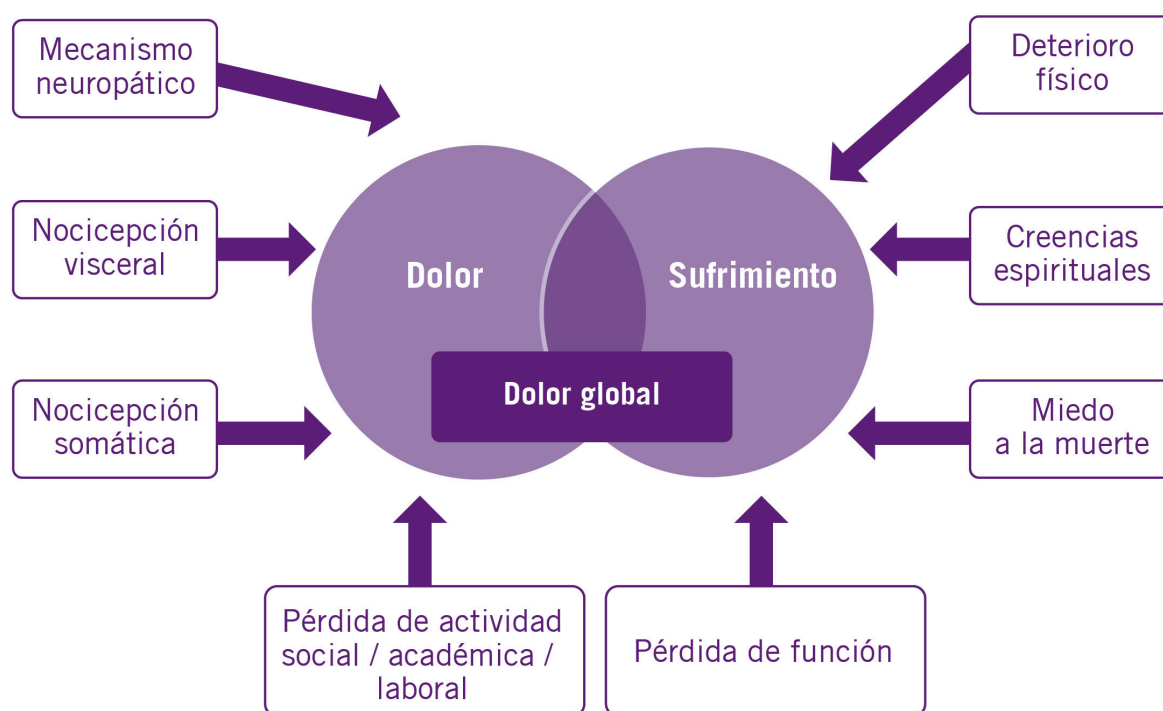
- a) Neurodegeneración-apoptosis y neuroplasticidad anómala, lo que causa rewiring o recableado-conectividad neuronal alterado.
- b) Fagocitosis de terminales inhibitorias por la microglia, lo que genera una pérdida del control GABAérgico-opioide.
- c) Expresión génica alterada con una sobre-expresión de canales de sodio (Na⁺) y neurotransmisores excitatorios asociado a un patrón de neuroquinas fetales que mantienen la neuroplasticidad anómala.

Todo esto cursa con una hiperactividad neuronal y desensibilización central.

La presencia de dolor espontáneo y paroxístico ante la ausencia de un estímulo externo es causado por la **hiperactividad neuronal**, también conocida como actividad neuronal

Figura 1

La experiencia dolorosa y su naturaleza multifactorial.



ectópica; que se desencadena luego de una lesión nerviosa y que, al ser persistente, es la clave para mantener de manera crónica los llamados **síntomas positivos**. La hiperactividad neuronal genera un cambio en la modulación de neurotransmisores nociceptivos, en donde la fosforilación del NMDA (ácido N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y la sobreexpresión de canales de sodio logran disminuir el umbral necesario para la despolarización y propagación del impulso nervioso provocando dolor con estímulos que normalmente no serían dolorosos. Por otro lado, la lesión nerviosa existente disminuye el número de neuronas GABAérgicas, por lo que la inhibición en estos casos se vuelve deficiente (ya sea mediante vías nerviosas inhibitorias descendentes e interneuronas en el asta posterior de la médula espinal) dando origen al fenómeno llamado pérdida de los controles inhibitorios.

Clasificación y manifestaciones clínicas

El DNP tiene diversas formas de clasificación, pero dentro las más comunes se encuentran según su anatomía, su etiología o su distribución. Anatómicamente el DNP se clasifica como central o periférico; siendo de origen central si la lesión se encuentra a nivel del cerebro o médula espinal y el DNP de origen periférico si la lesión se encuentra en el nervio perifé-

rico, ganglio, plexo o raíz nerviosa. Cabe destacar que el DNP periférico es más frecuente que el DNP central.

Según la etiología del DNP puede ser muy variada en la medida en la que el médico tratante realiza una historia clínica exhaustiva tanto con los antecedentes heredofamiliares del paciente como con sus comorbilidades médicas actuales.

1) A nivel central, la etiología puede ser:

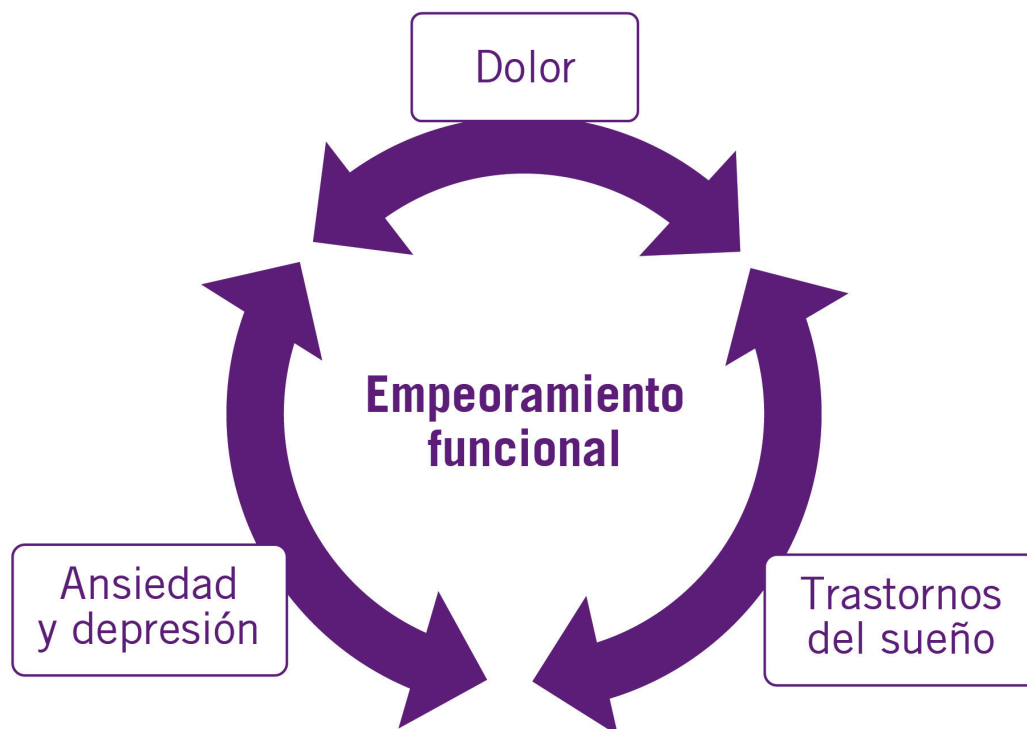
- Accidentes cerebrovasculares.
- Traumatismos craneales.
- Procesos tumorales .
- Cuadros inflamatorios secundarios a encefalitis o abscesos.

2) A nivel periférico, las causas son aún más variadas y se incluyen las siguientes:

- Metabólicas: diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipovitaminosis (principalmente del complejo B).
- Infecciosas: HIV, herpes zoster, lepra.
- Neuralgia del Trigémino o neuralgia del nervio glossofaríngeo.
- Traumatismos espinales (principalmente a nivel cervical o lumbar).
- Secundario a una intervención quirúrgica (mastectomía, toracotomía.
- Farmacológica: antibióticos (isoniazida, nitrofurantoína,

Figura 2

Dolor neuropático y la coexistencia de síntomas psiquiátricos.



metronidazol).

- Tóxica: alcohólica, arsénico, plomo o talio.
- Síntomas paraneoplásicos.

Según su distribución, el DNP se clasifica en localizado o difuso. El DNP localizado se caracteriza por abarcar área(s) consistentes y circunscritas de máximo dolor asociado con signos sensitivos positivos o negativos y/o síntomas espontáneos característicos de dolor neuropático como por ejemplo, el dolor quemante.

Los síntomas y signos del DNP pueden ser descritos como negativos o positivos y son el resultado del daño nervioso. Entre los síntomas positivos que se observan más frecuentemente se destacan la hipersensibilidad, las parestesias y la sensación quemante o eléctrica. La hipersensibilidad puede ser de 2 tipos: la alodinia que se describe como la sensación de dolor a estímulos inocuos y la hiperalgesia que se trata de la sensación aumentada de dolor frente a un estímulo doloroso. Entre los síntomas negativos se incluyen la ausencia de sensibilidad en el área afectada y puede acompañarse con la alteración de la función motora.

Comorbilidades y consecuencias

El DNP se acompaña de procesos sensoriales anormales y trastornos afectivos. El dolor y los trastornos del estado de ánimo comparten mecanismos patogénicos comunes. Existen datos biológicos y de neuroimágenes que demuestran áreas cerebrales comunes en la modulación de las experiencias dolorosas y emocionales.

Debemos recordar que es importante tratar un trastorno afectivo que coexiste con dolor. Las alteraciones psiquiátricas asociadas con el dolor incluyen:

- disfunción de la memoria
- deterioro cognitivo
- disminución del apetito
- depresión
- anhedonia
- interrupciones del ciclo del sueño
- problemas familiares y/o sociales.

Las regiones cerebrales más comúnmente involucradas con el dolor en los trastornos afectivos son: núcleo accumbens, la corteza prefrontal medial y la gris periacueductal.

El DNP se asocia con una importante carga económica. Los pacientes con DNP experimentan una peor calidad de vida relacionada con la salud (QoL) en comparación con la población general. El DNP crónico se asocia con peores niveles de calidad de vida, mayor angustia, mayor interferencia con el sueño y mayor cantidad de pérdida de días de trabajo que el dolor crónico sin componente neuropático.

Diagnóstico

El diagnóstico del DNP, a pesar de no contar con signos patognomónicos, se basa en la realización de una historia clínica profunda evaluando antecedentes heredofamiliares, comorbilidades y un examen físico del paciente (con la finalidad de efectuar un diagnóstico diferencial de DNP periférico vs DNP central). Existen múltiples cuestionarios validados para determinar la presencia o ausencia de dolor de tipo neuropático (LANSS, DN4, Pain DETECT, ID Pain). Estos cuestionarios se basan en el reporte verbal de las características del dolor (por ejemplo, la disminución de la sensibilidad, presencia de sensación quemante y eléctrica). Además, se pueden obtener datos complementarios que aporten al diagnóstico al solicitar estudios de laboratorio para evaluar los niveles de glucemia y electrolitos. También se puede realizar tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RMN) con el propósito de evaluar causas centrales de DNP, estudios de electrofisiología y biopsias de nervios periféricos.

Tratamiento

El tratamiento del DNP es multidisciplinario. El manejo terapéutico del DNP debe constituir un proceso fluido, cuyo objetivo es la reducción del dolor, la mejoría funcional y de la calidad de vida del paciente. El tratamiento debe ser multimodal, teniendo en cuenta todas las alternativas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas). Esta estrategia multimodal incluye la educación de los pacientes, la implementación de medidas de rehabilitación, fisioterapia y actividad física y la terapia psicológica.

Dentro de los grupos terapéuticos destacados en la terapia farmacológica del DNP se incluyen principalmente los **gabapentinoides** (pregabalina, gabapentin), los **antidepresivos duales** (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y algunos **antidepresivos tricíclicos** (destacándose la amitriptilina).

Uno de los grupos terapéuticos con mayor aval científico en diversas guías de tratamiento internacionales son los gabapentinoides (pregabalina, gabapentin). La **pregabalina**, fármaco antiepiléptico, se destaca por tener una potente acción analgésica, ansiolítica y anticonvulsivante. Posee una estructura química similar al GABA, pero carece de efectos sobre los receptores de dicho neurotransmisor inhibitorio. Asimismo, tampoco parece imitar a nivel fisiológico el rol de GABA en el organismo humano. El mecanismo de acción de pregabalina se basa en la unión a la subunidad $\alpha_2\gamma$ del canal de calcio de las neuronas presinápticas. Como consecuencia, hay un menor número de canales expuestos para ser activados por los potenciales de acción. Esto genera una reducción de la entrada de calcio, una menor liberación de glutamato y sustancia P y una reducción en la excitabilidad celular postsináptica en la vía espinotalámica.

Asimismo, como la subunidad $\alpha_2\gamma_1$ *per se* es un receptor a trombospondina (una neuroquina fetal responsable de la neu-

roplasticidad anómala) la pregabalina impide el desarrollo de tal neuroplasticidad lo que la posiciona como un fármaco de elección en estas entidad nosológicas.

La pregabalina se caracteriza por tener diversas indicaciones terapéuticas:

- 1) Tratamiento de las crisis epilépticas parciales en pacientes adultos (en forma coadyuvante)
- 2) Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG)
- 3) Tratamiento de la fibromialgia
- 4) Tratamiento del dolor central y periférico en la neuropatía diabética y post herpética
- 5) Tratamiento del dolor asociado a lesión de la medula espinal.

Desde el aspecto farmacocinético, la pregabalina se destaca por el escaso metabolismo hepático, que no genera inducción ni inhibición del sistema enzimático CYP y prácticamente no tiene unión a proteínas plasmáticas. Por ende, es de esperarse que no ocurran interacciones con otras drogas a nivel hepático ni a nivel de la etapa de distribución.

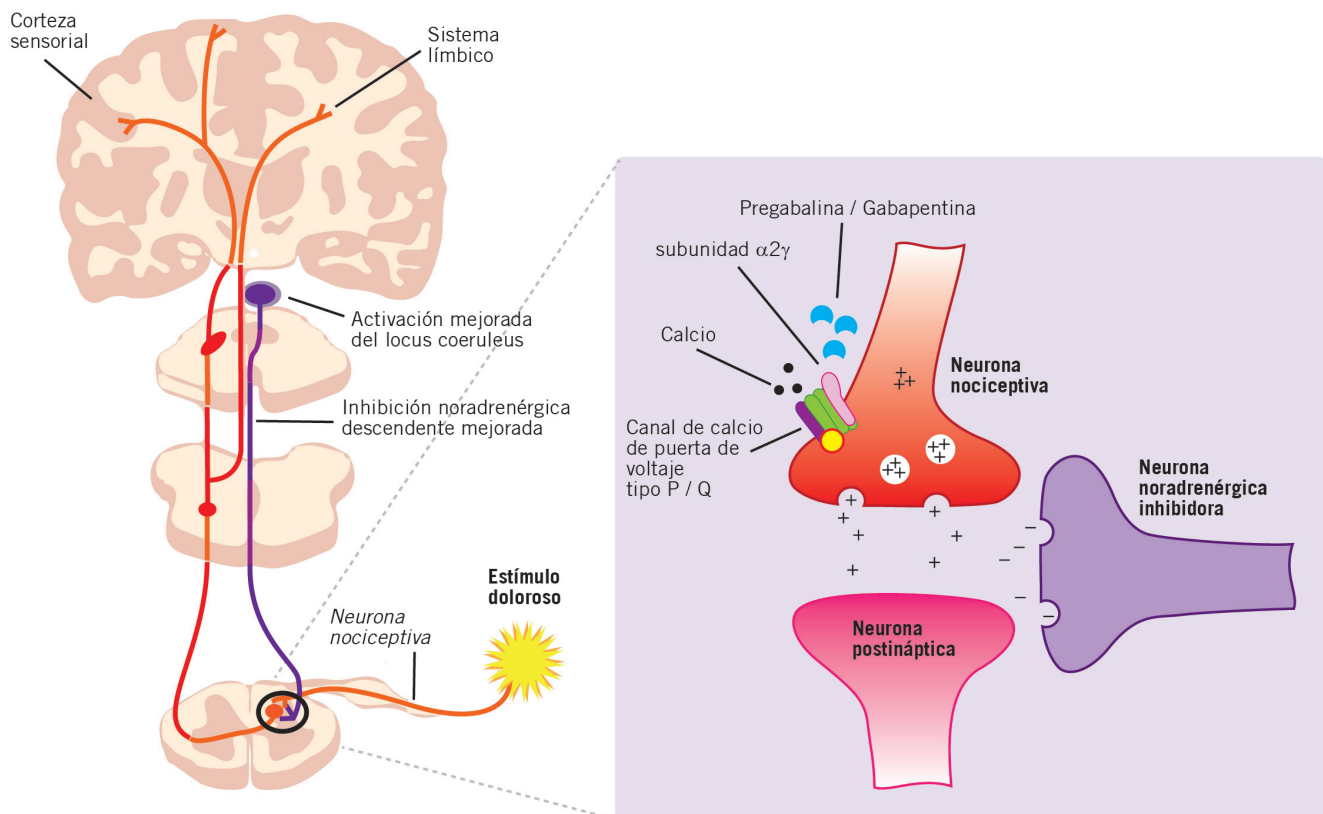
El **gabapentin** es un análogo del GABA que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la espasticidad. Al agregar un anillo ciclohexano a la estructura del GABA se logra que la molécula adquiera una mayor liposolubilidad y sea capaz de atravesar más fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y llegar al SNC. El gabapentin fue aprobado por primera vez en el año 1993 por parte de FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento adyuvante de las crisis parciales complejas en pacientes mayores de 12 años, con dosis hasta de 1.800 mg por día.

Al igual que pregabalina, gabapentin carece prácticamente de metabolismo hepático y su vida media corta (5-7 horas) condiciona que su posología conste de 3 tomas diarias. A diferencia de la pregabalina, gabapentin posee indicaciones terapéuticas más acotadas:

- 1) Terapia combinada en las crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 6 años en adelante.
- 2) Monoterapia en crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes desde los

Figura 3

Mecanismo de acción de pregabalina y gabapentina.



12 años en adelante.

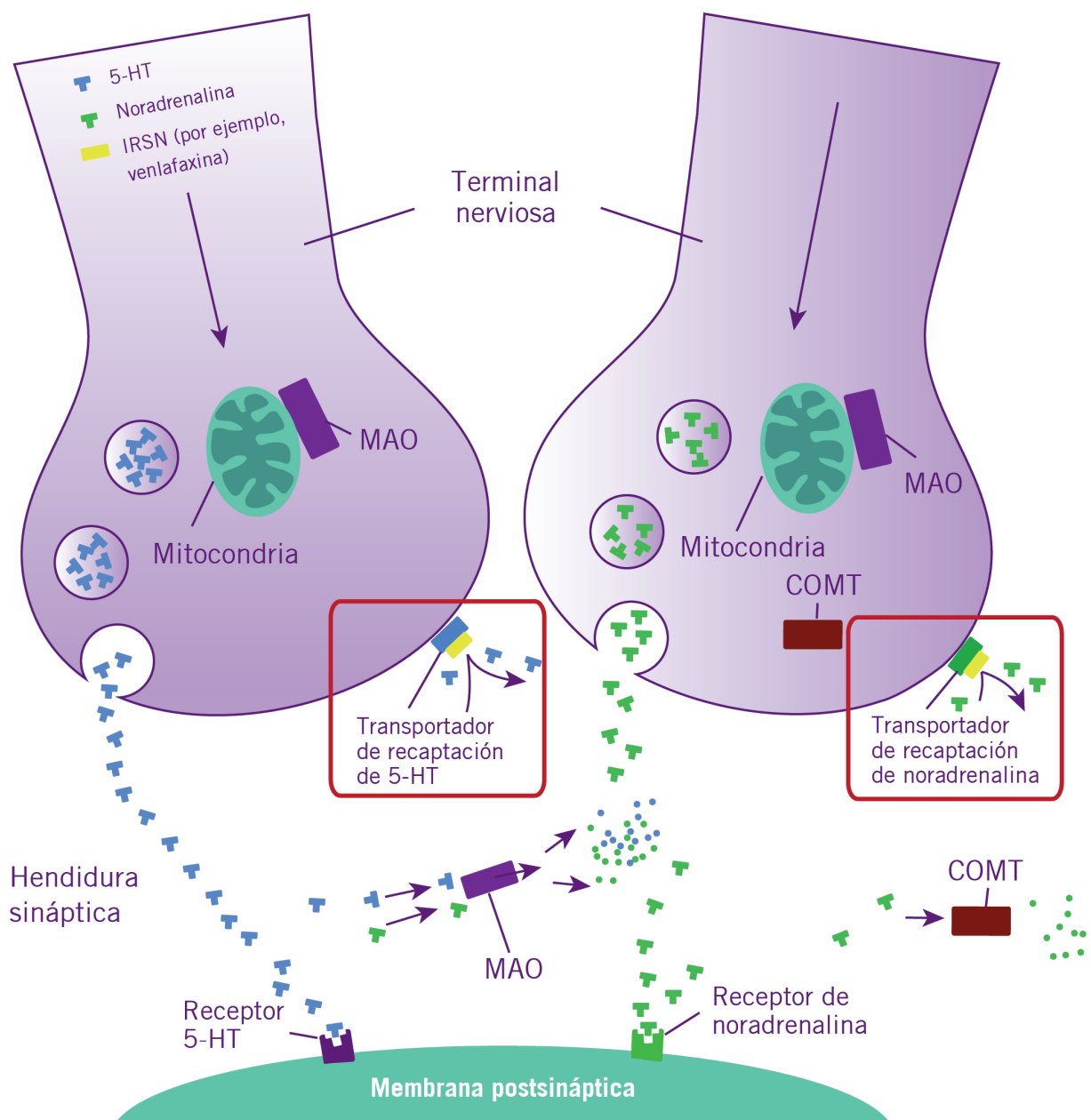
3) Tratamiento del dolor neuropático periférico y la neuralgia post-herpética, en adultos.

Otro de los grupos terapéuticos con demostrada eficacia en el tratamiento del DNP son los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)**, también denominados antidepresivos duales. Dentro de este grupo se destacan la duloxetina y venlafaxina. Cabe destacar que la duloxetina es el único antidepresivo dual con aprobación regulatoria para

el tratamiento de pacientes adultos con neuropatía diabética periférica. La duloxetina y venlafaxina actúan mediante la inhibición selectiva de la recaptación tipo I de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). Duloxetina efectúa dicha inhibición a dosis bajas (60 mg por día), mientras que venlafaxina lo realiza a partir de los 150 mg/día (a dosis menores prevalece la inhibición de la recaptación de serotonina), especialmente en las terminales medulares de las vías descendentes de control doloroso supraespinal originadas en el núcleo del rafe magno-celular y en el locus coeruleus, respectivamente.

Figura 4

Mecanismo de acción de los IRSN.



La **duloxetina** es un antidepresivo dual aprobado en el año 2004 por FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Un mes después logró la aprobación para el tratamiento de la neuropatía diabética por la misma autoridad sanitaria. Se caracteriza por tener una vida media de 12 horas, una absorción digestiva saturable y cinética lineal. Aparte de actuar como inhibidor de la recaptación de 5-HT y NA, también inhibe en forma débil la recaptación de dopamina (DA). Dentro de los efectos terapéuticos de la duloxetina, se destaca su eficacia para tratar los dolores físicos de los pacientes que padecen de depresión.

Las indicaciones terapéuticas de duloxetina son:

- 1) Tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.
- 2) Tratamiento de la fibromialgia.
- 3) Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).
- 4) Tratamiento de la neuropatía diabética periférica.
- 5) Tratamiento del dolor musculoesquelético crónico.

En Europa, duloxetina además posee indicación terapéutica aprobada para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (EMA, *European Medicines Agency*). Por otro lado, venlafaxina tiene un perfil farmacodinámico particular. De acuerdo a la dosis utilizada, se puede observar diferentes efectos terapéuticos (acción inhibitoria de la recaptación de 5-HT a dosis inferiores a 150 mg/día y acción dual sobre 5-HT y NA con dosis superiores a 150 mg/día). Cabe destacar que a la actualidad venlafaxina carece de indicación terapéutica aprobada para el tratamiento del dolor neuropático.

El tercer grupo terapéutico avalado por diversas guías terapéuticas son los antidepresivos tricíclicos (ATC). Dentro de los ATC, se destaca la **amitriptilina** (también denominada proheptidina). Este antidepresivo con estructura química de amina terciaria fue aprobado en el año 1960. La amitriptilina es un potente antidepresivo con propiedades sedativas que actúa mediante la inhibición del mecanismo de la bomba responsable de la recaptación de NA y 5-HT en las neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas, respectivamente. Se encuentra indicada para el tratamiento del TDM, la bulimia nerviosa, enuresis nocturna (cuando se descartó patología orgánica), dolor crónico neuropático y neuralgia post herpética. Es de destacar que la amitriptilina es el antidepresivo más cardiotoxico, epileptógeno y peligroso en los casos de sobredosis. Genera efectos sedativos que condiciona su administración preferentemente por la noche.

Un fármaco aprobado para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética dolorosa (NPDD) es la **capsaicina en parche 8%**. La capsaicina (trans-8-metil-N-valinil-6-nonenamida) es un componente de los pimientos picantes que activa de forma continua el receptor vaniloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio (TRPV1, sus siglas en inglés). Los parches se aplican durante 30 a 60 minutos en el área

dolorosa. Esta preparación de capsaicina en dosis altas produce la sobreestimulación y desensibilización de los terminales nerviosos de la piel, que se tornan incapaces de responder a estímulos nociceptivos. Luego de una hora de la aplicación del parche se obtiene analgesia local hasta por 3 meses, con un efecto máximo después de 1 o 2 semanas.

Otro fármaco aprobado para el tratamiento de la NPDD es la **lidocaína en parche al 5%**. Esta formulación posee una baja absorción sistémica y presenta una excelente tolerabilidad del anestésico local (efectos adversos locales como reacciones dermatológicas leves). Por este motivo se la tiene en cuenta como primera opción en los pacientes de edad avanzada (especialmente cuando existe preocupación de efectos adversos del SNC con medicaciones orales).

Recomendaciones de guías terapéuticas

Existe una serie de sociedades científicas internacionales que confeccionan guías prácticas de tratamiento del dolor neuropático. Dentro de estas guías se destacan las publicadas por IASP (*International Association for Study of Pain*), EFNS (*European Federation of Neurological Societies*), ADA (*American Diabetes Association*), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), AAN (*American Academy of Neurology*), DGN (*Deutsche Gesellschaft für Neurology*) de Alemania, NHS (*National Health Services*) del Reino Unido y FEDELAT (Federación Latinoamericana de IASP).

- Las recomendaciones de las guías internacionales de diversas especialidades coinciden en que la terapia de primera elección del DNP se basa en la administración de fármacos aprobados por las autoridades sanitarias mundiales (FDA, EMA) tales como **duloxetina** y **pregabalina**. Asimismo, se sugiere el uso como primera elección de otros grupos terapéuticos con extenso aval científico: **gabapentin**, **antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina)**, **capsaicina en crema** y **analgésicos opioides**.

Tratamiento de primera línea del dolor neuropático

Gabapentinoides: pregabalina, gabapentin

IRSN: duloxetina

Antidepresivos tricíclicos (ATC): amitriptilina

- La mayoría de las guías internacionales (IASP, AAN, EFNS, ADA) coinciden en que la **primera línea de tratamiento de la neuropatía diabética** se basa en la administración de pregabalina, gabapentin, duloxetina y los ATC (preferentemente amitriptilina). Como segunda línea de tratamiento se sugiere

la administración de fármacos opiáceos débiles.

Las dosis de inicio y de mantenimiento de los fármacos sugeridos para el tratamiento del dolor neuropático diabético se resumen en la tabla 1 (Ver Tabla 1).

Asimismo, en la tabla 2 se resumen las líneas de tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa de acuerdo a distintas guías terapéuticas internacionales (Ver Tabla 2).

- Gran parte de las guías internacionales recomiendan como **terapia de primera elección de la neuralgia post-herpética** la administración de pregabalina, gabapentin, ATC y lidocaína en parche. La segunda y tercera línea de tratamiento incluye

a los fármacos opiáceos (morfina, oxicodona, metadona) y la capsaicina tópica. En la tabla 3 se resumen los fármacos sugeridos para el tratamiento de la neuralgia post herpética (Ver tabla 3).

- Respecto al manejo de la neuropatía del nervio trigémino, las guías internacionales coinciden en que el tratamiento de primera línea se basa en la administración de carbamazepina.

En la tabla 4 se consignan los fármacos aprobados por autoridades sanitarias internacionales para el tratamiento de las DNP.

Tabla 1

Dosis de inicio y mantenimiento de los principales grupos terapéuticos en el tratamiento del dolor neuropático diabético.

Fármaco	Grupo terapéutico	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Pregabalina	Gabapentinoide	75 a 150 mg/día	150 a 300 mg/día, 2 veces al día
Gabapentin		300 mg/día	300 a 1200 mg/día, 3 veces al día
Duloxetina	IRSN	60 mg/día	60 a 120 mg/día
Venlafaxina		37.5 mg/día, aumentando semanalmente 37.5 mg/día	150 a 225 mg/día
Amitriptilina	ATC	10 a 25 mg/día	50 a 150 mg/día

Tabla 2

Resumen de las líneas de tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa de acuerdo a las distintas guías de tratamiento internacionales.

Fármaco	NICE	EFNS	IASP	ADA	FEDELAT
Pregabalina	1	1	1	1	2
Gabapentin	1	1	1	1	2
Duloxetina	1	1	1	1	3
Venlafaxina	-	1	-	-	3
Venlafaxina XR	-	-	1	-	-
Amitriptilina	1	1	1	2	1
Nortriptilina	-	-	1	2	1
Imipramina	-	-	1	2	-
Clomipramina	-	-	1	2	-
Desipramina	-	-	1	2	1
Tramadol	2	2	2 -3	3	2
Oxicodona	2	3	2 -3	3	2
Morfina	2	3	2 -3	3	2

Tratamiento de la neuropatía post herpética

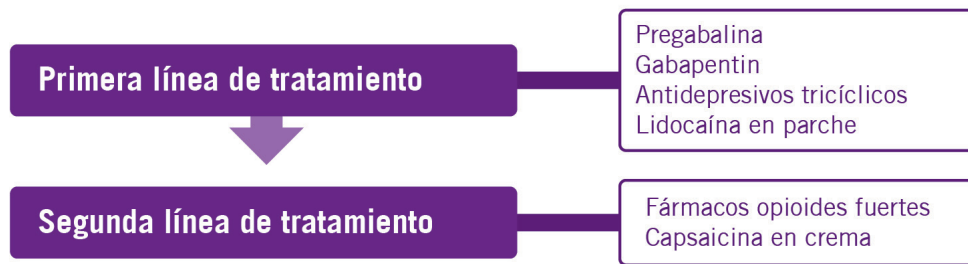


Tabla 3

Posología sugerida y dosis de los fármacos para el tratamiento de la neuralgia post-herpética. Guía IASP (2010).

Fármaco	Grupo terapéutico	Vía de administración	Dosis de inicio	Dosis máxima
Amitriptilina	ATC	Oral	25 mg/día	150 mg/día
Pregabalina	Gabapentinoide		150 mg/día	600 mg/día
Gabapentin			1.800 mg/día	3.600 mg/día
Lidocaína en parche	Anestésico local	Trandérmica	Aplicación de 1 a 4 parches por día, durante 12 horas	
Capsaicina en parche	Agonista del receptor TRPV1		1 parche aplicado durante 30 a 60 minutos	
Tramadol	Opioide	Oral	200 mg/día	400 mg/día
Oxicodona			10 mg/día	120 mg/día

Modificado de IASP NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group). Pharmacological management of Neuropathic Pain. 2010.

Tabla 4

Indicaciones terapéuticas aprobadas por las principales autoridades sanitarias internacionales.

Fármaco	Grupo terapéutico	Autoridad sanitaria	Indicación terapéutica
Pregabalina	Antiepiléptico	FDA, EMA	Neuropatía periférica diabética dolorosa Neuropatía post-herpética dolorosa Neuropatía post lesión medular
Gabapentin		FDA EMA, TGA	Neuropatía post-herpética dolorosa Dolor neuropático
Carbamazepina		FDA, EMA	Neuralgia del nervio trigémino
Duloxetina	IRSN	FDA, EMA	Neuropatía diabética periférica dolorosa
Capsaicina en parche 8%	Agonista del receptor TRPV1	FDA EMA	Neuropatía diabética periférica dolorosa Dolor neuropático periférico
Lidocaína en parche 5%	Anestésico local	FDA	Neuropatía diabética periférica dolorosa

FDA= Food and Drug Administration (EEUU), EMA= European Medicines Agency (Unión Europea), TGA= Australian Therapeutic Goods Administration

Referencias bibliográficas

- 1. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage” (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
- 2. Harrison, Kasper, Braunwald, et al. Principios de Medicina Interna. McGraw Hill-Interamericana. Año 2006, 16° edición.
- 3. Finnerup NB, Kuner R and Jensen T. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev.* 2021, 101(1): 259-301.
- 4. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016, 157: 1382-86.
- 5. Machelska, Celik MO. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences and epigenetics. *F1000Research.* 2016, 5: 2743.
- 6. Doth AH, Hansson PT, Jensen M, et al. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain.* 2010; 149(2):338-44.
- 7. Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, et al. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2001; 5(4):391-403.
- 8. Smith BH, Torrance N, Bennett M, et al. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain.* 2007; 23(2):143-9.
- 9. Dermanovic D, Hrabac P, Skegro D, et al. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health Qual Life Outcomes.* 2014; 12(1):171.
- 10. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, et al. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain.* 2017; 21(4): 727-37.
- 11. Aloisi AM, Berlincioni V, Torta R, et al. The role of gender, psycho-social factors and anthropological-cultural dimensions on pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016; 52(5):730-40.
- 12. Galer BS, Ganas A and Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000, 47, 123-28.
- 13. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(2):162-73.
- 14. GerardoCorrea-Illanes. Neuropathic pain, clasification and management for general practitioners. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2014, 25(2): 189-99.
- 15. Snyder Matthew, Gibbs Lawrence and Lindsay Tammy. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. *Am Fam Physician.* 2016, 94: 227-34.
- 16. Szok Délia, Tajti János, Nyári Aliz, et al. Therapeutic approaches for peripheral and central Neuropathic Pain. *Behavioural Neurology.* 2019, 1-13.
- 17. Lombardo Leo and Wallace Mark. Assessment and treatment of Neuropathic Pain. *Practical Pain Management.* 13(8):
- 18. Bates D, Schultheis C, Hanes M, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Medicine.* 2019, 20: S2-S12.
- 19. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. *Revue Neurologique.* 2019, 175: 46-50.
- 20. Liampas Andreas, Rekatsina Martina, Vadalouca Athina, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther.* 2020.
- 21. Mazzoglio MJ, Mejías Delamano A, Muñoz S, et al. Psicofarmacología en esquema para el equipo interdisciplinario de salud mental. Editorial Impresiones Buenos Aires. 2016. Segunda edición.
- 22. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, et al. Gabapentin receptor $\alpha 2\gamma 1$ is a neuronal thombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell.* 2009, 139: 380-92.
- 23. Sheena Derry S, Rice A, Cole P, et al. Capsaicina tópica (alta concentración) para el dolor neuropático crónico en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
- 24. Parra Soto CE, Miñana Barrios M, Jimenez Salas B, et al. Tratamiento del dolor neuropático localizado postquirúrgico con parche de capsaicina al 8%. *Ocronos.* 2020, Vol. III. N° 5.
- 25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013.
- 26. Cavalli Eugenio, Mammana Santa, Nicoletti Ferdinando, et al. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2019, 33: 1-10.
- 27. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology.* 2010, 17: 1113-23.
- 28. Schlereth Tanja. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. *Neurological Research and Practice.* 2020, 2: 16.
- 29. Acevedo JC, Amaya A, León Casasola O, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Neuropathic Pain: Consensus of a Group of Latin American Experts. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy.* 2009, 23(3): 261-81.
- 30. SED-SEMERGEN-SemFYC-SEMG. Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. Masterline División editorial. Año 2016.
- 31. IASP. NeuPSiG (Neuropathic Pain Special Interest Group). Pharmacological management of Neuropathic Pain. 2010, vol XVIII, issue 9.
- 32. American Society of Anesthesiologists Task Force and American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology.* 2010, 112: 1-1.
- 33. Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care. National Health Services (NHS), United Kingdom. 2018
- 34. Pop-Busui Rodica, Boulton Andrew, Fledman Eva, et al. Diabetic Neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017, 40: 136-154.
- 35. Bril V, England J, Franklin G, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuro-muscular and Electrodiagnostic Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2011, 1758-65.
- 36. Dworkin R, Johnson R, Breuer J, et al. Recommendations for the management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases.* 2007, 44: S1-26.
- 37. Kamerman PR, Finnerup NB, De Lima L, Haroutounian S, Raja SN, Rice ASC, Smith BH, Treede RD. Gabapentin for neuropathic pain: An application to the 21st meeting of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines for the inclusion of gabapentin on the WHO Model List of Essential Medicines. DOI:10.6084/m9.figshare.3814206.v2, 2016.