

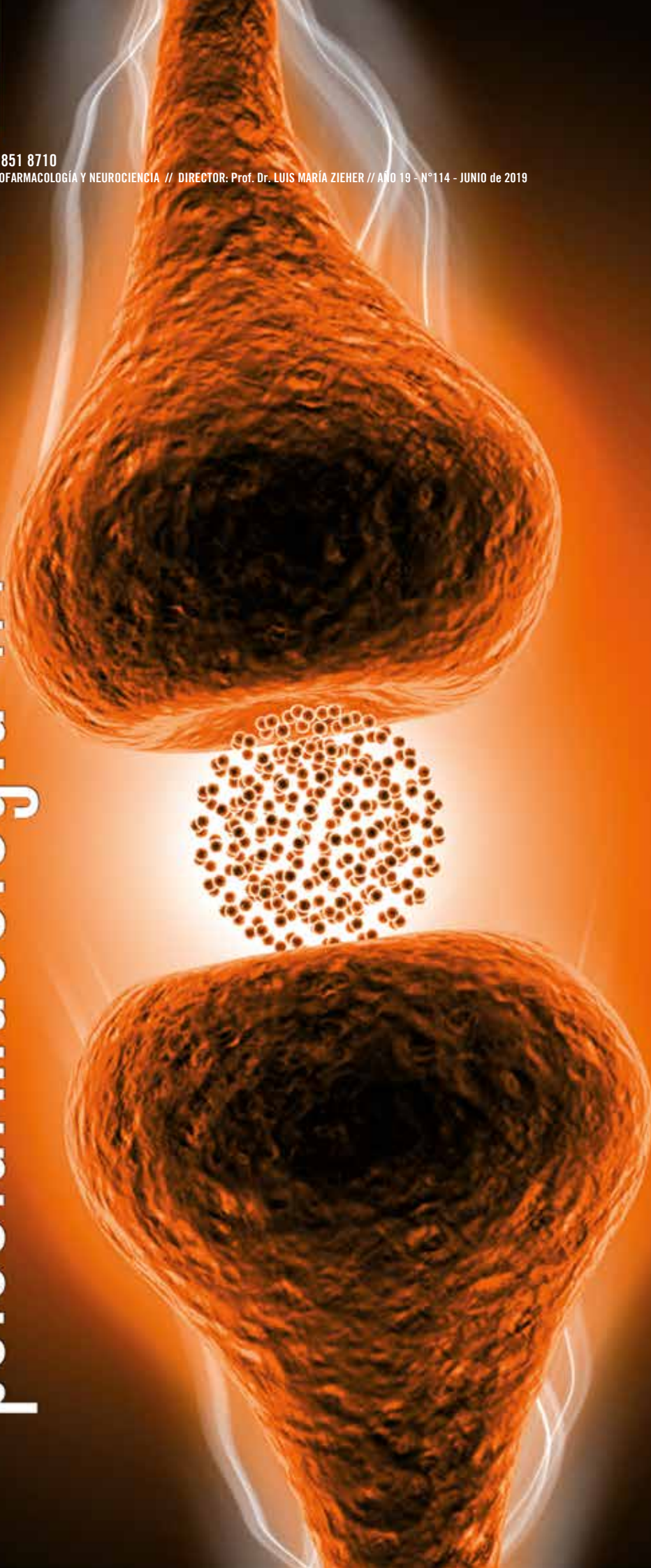
20  
años

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 19 - N°114 - JUNIO de 2019

SCIENS  
ERITRORUM

# psicofarmacología 114



# Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.  
Cuatro números en el año.  
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

## DIRECTOR

**Prof. Dr. Luis María Zieher**  
Director de la Maestría de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.  
Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología clínica, FEFYM.

## Sumario

### Sección de ética

#### 04 | ¿Qué rasgos esenciales tiene la Ética en Medicina?

Prof. Dr. Luis Allegro

### Artículos y revisiones

#### 05 | De la neurobiología a la clínica: una visión desde la integración de niveles de las dimensiones del trastorno límite de la personalidad

Dr. Diego Cohen

#### 25 | Aspectos médico-legales para la valoración del consentimiento informado en tratamientos con psicofármacos

Dra. Carmen Paola Ríos

## 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).

## EDITOR EN JEFE PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

**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.

## SECCIÓN ÉTICA

**Prof. Dr. Luis Allegro**  
Presidente de honor de la Sociedad de Ética en Medicina, AMA.  
Miembro del Consejo Académico de Ética en Medicina, Academia Nacional de Medicina.

## CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela	Finvarb Gustavo	Marcelo Mora
Alvano Sebastián A.	Genaro Ana M.	Carlos Morra
Allegro Fabián	Gómez Fernando M.	Muñoz Santiago
Allegro Luis	Mazzoglio y Nabar Martin J.	Raspall Lucas
Antúnez Paula	Forcada Pedro	Sánchez Toranzo Adriana
Blake Andy	Groisman Rafael	Sarasola, Diego
Bondolfi Edith	Hansen Federica	Sayús, Alejandro
Brió María Cristina	Heinze M Gerhard	Serfaty Edith
Campos Cervera Harry	Jufe Gabriela	Serra Héctor Alejandro
Cohen Diego	Kabanchik Alicia	Serrani Daniel
Capellino Romina	López Costa Juan J.	Tamosiunas Gustavo
D'Alessio Luciana	Marchand Néstor	Tenconi Juan Cristóbal
Derito María N.	Medina, Jorge	Vicario Augusto
Fadel Daniel	Moncaut Mariana	Zelaschi Norberto
	Monchablón Espinoza Alberto	



## SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / 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. Corrección de estilo y gramatical Prof. Amalia Dellamea, Diseño DCV Leandro Otero. Impreso en En el Blanco Producciones - Cap. Bermudez 3321 - Olivos - Argentina.

## ¿Qué rasgos esenciales tiene la Ética en Medicina?

Se espera que en los médicos se destaquen ciertos rasgos especiales como la **capacitación** científica, la identificación con el paciente y la **autonomía** para practicar su profesión.

### Capacitación

La formación médica se realiza en un largo período que se mide por años. Por lo tanto, se necesita que logre un alto nivel de **capacitación**. Caso contrario las consecuencias de su práctica pueden ser fatales. Esto se complica más si se tiene en cuenta el rápido progreso tanto de los conocimientos médicos como de la tecnología. Los nuevos progresos incluidos los de la ética, obligan a mantener los conocimientos con la mayor actualización para que estén acordes a los cambios del medio social.

### Identificación

La identificación con el paciente tanto en su preocupación como en su dolencia y padecimiento es de importancia capital en la práctica médica. Para poder solventar el tratamiento el médico debe desarrollar la capacidad para “ponerse en el lugar del enfermo” y captar emocionalmente -en forma controlada- las vivencias de este en relación al sufrimiento, al dolor y al miedo a la muerte. Esto permite proporcionar una mejor ayuda y lograr una mayor respuesta al tratamiento. Lo que el paciente aprecia como muy importante es cuando percibe que el médico atiende tanto a la persona enferma como a la enfermedad propiamente dicha.

### Autonomía

La autonomía del médico, que es su capacidad de autoterminación, ocupa un valor central en la ética del médico. Esto ha venido cambiando con el transcurso del tiempo. El médico tradicional se manejaba con una amplia autonomía para tomar las decisiones de como tratar a sus pacientes, guiándose por un criterio de autoridad paternalista. Esto provocó una cantidad de errores médicos lamentables. Con el progreso de la ciencia y de la ética se ha promovido una evolución de mayor madurez tanto en el pensamiento médico como en la sociedad, la relación de autoridad paternalista de carácter vertical se ha venido transformando en una relación horizontal que lleva a compartir la toma de decisiones y por lo tanto la responsabilidad del tratamiento médico. A esto se agrega la aceptación de la autonomía del paciente y la creación, por parte de la sociedad, de organismos que regulan la actividad médica.

A esto se agregan por una parte el Juramento Hipocrático que los médicos juran cuando reciben su título y muy especialmente la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica

Mundial (AMM) que ha redactado un código que se profesa públicamente como un juramento. Cada país tiene su propia ética, pero los fundamentos los códigos, aunque varían se aproximan bastante entre si. Tienen características comunes: el interés por el paciente, la no discriminación por raza, religión, otros derechos humanos, la confidencialidad, el secreto profesional, y la atención de toda persona que está pasando por una emergencia médica.

### ¿Qué debe respetar la Ética Médica?

Además de respetar los cuidados y abordajes de la patología del paciente, es fundamental que se respeten los derechos humanos. Los **derechos humanos** especialmente importantes para la ética médica son *el derecho a la vida, a no ser discriminado, no sufrir tortura ni trato, inhumano o degradante, libertad de opinión y expresión, derecho a acceso igualitario a los servicios públicos y en la atención médica.*

### ¿Quién establece la ética y lo que es ético?

Durante siglos los médicos establecieron sus propias normas de conducta que a medida que iba transcurriendo el tiempo se fueron expresando en los códigos de ética. Luego fueron apareciendo los organismos locales, nacionales y mundiales que intervinieron en la elaboración de dichos códigos. La AMM ha desarrollado una serie de declaraciones éticas sobre las conductas de los médicos en forma general sin tener en cuenta particularidades regionales. Estas particularidades pueden ser de valor diferente según el país en el que son aplicadas. En algunos pueden llegar a tener fuerza de ley.

En la mayoría de los países se han elaborado Códigos de Ética Médica, que han sido elaborados con la participación importante de las sociedades de profesionales médicos. En nuestro país, la Asociación Médica Argentina con la participación especial de la Sociedad de Ética en Medicina que es pionera en nuestro medio, ha elaborado su propio Código de Ética para el Equipo de Salud, incluyendo a todos los profesionales que participan en la atención de la salud: médicos, enfermeros, asistentes, etcétera.

En la actualidad se vienen desarrollando otras Sociedades de Ética Médica entre las que merece ser nombrada la Comisión Académica de Ética en Medicina a la que pertenece dentro del ámbito de la Academia Nacional de Medicina. Además, también es importante referir que prácticamente en todos los hospitales se han constituido los correspondientes Comités de Ética Médica, también promovidos por la Sociedad de Ética Medicina a la que también pertenece.

**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: 16 de marzo de 2019  
 Fecha de aceptación: 6 de abril de 2019

# De la neurobiología a la clínica: una visión desde la integración de niveles de las dimensiones del trastorno límite de la personalidad

**Resumen**

Este trabajo explora las alteraciones neurobiológicas en el trastorno límite de la personalidad, con un enfoque de procesamiento sistémico, basado en el modelo de integración de niveles. Se aborda el TLP desde el modelo dimensional, presentándose cuatro dominios fundamentales: emociones, control de impulsos, conducta autoagresiva y relaciones interpersonales, para cada dominio se considera un procesamiento molecular, celular, procesamiento de conectividad de circuitos y *output* conductual. En la actualidad se considera al TLP como un trastorno neuropsiquiátrico por disfunción de circuitos de procesamiento que regulan las emociones, el control de impulsos y las relaciones interpersonales. Estos dominios se encuentran interrelacionados configurando una neurobiología compleja y una presentación clínica heterogénea. Se describen las alteraciones que devienen de experiencias adversas tempranas, un área de investigación fecunda en el TLP. Finalmente se considera al trastorno límite como un claro ejemplo de la interacción gen-ambiente (GxE) en Psiquiatría.

**Palabras clave**

Trastorno límite – Neurobiología – Niveles emergentes – Circuitos corticolímbicos.

Cohen Diego. "De la neurobiología a la clínica: una visión desde la integración de niveles de las dimensiones del trastorno límite de la personalidad". *Psicofarmacología* 2019;114:5-24.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

**Introducción**

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un trastorno grave y crónico, con una prevalencia aproximada de 1-1.6% (Lenzenweger, 2010), estos datos reflejan estimaciones realizadas en la población general, mientras que en la población clínica, el TLP predomina en mujeres en proporción 4-3:1 (Beauchaine *et al.*, 2009), otras investigaciones epidemiológicas encuentran porcentajes sustancialmente mayores cercanos al 6% (Grant *et al.*, 2008; Gross *et al.*, 2002). Aunque algunos autores consideran que el estudio de Grant *et al.* (2008), sobreestimó la frecuencia debido a la metodología empleada, publicaciones más recientes, estiman una prevalencia en la comunidad cercana al 1% (Ellison *et al.*, 2018). Se puede observar que es más prevalente que la esquizofrenia (0.5%) y cercana a la enfermedad bipolar (0.3 a 1.5%) de acuerdo con las investigaciones de la *task force* DSM-5 (APA,

2013) y de (Weissman *et al.*, 1996) respectivamente. Sin embargo, los fondos públicos en EE.UU. para investigar TLP, son sensiblemente menores respecto de los dos últimos trastornos (Gunderson, 2016).

El impacto social, económico y de recursos médicos que ocasiona a la sociedad el trastorno límite es cuantioso, basta mencionar algunos para hacer reflexionar al lector: enfermedades psicosomáticas, desempleo, alta tasa de divorcio, familiares afectados por el trastorno que padece uno de sus miembros, déficit en el rendimiento académico/vocacional, desempleo o subempleo, accidentes, consultas médicas innecesarias, etcétera.

Los pacientes TLP concurren frecuentemente a salas de urgencia por accidentes, intoxicación por drogas y/o alcohol, enfermedades de transmisión sexual, autolesiones e intentos de suicidio que pueden consumir varios días de internación en

salas de terapia intensiva. El grado de atención que requieren de los clínicos es alto debido a las conductas señaladas; ciertos pacientes afectados se presentan en forma manipulativa y controladora hacia los demás. Por otra parte, debido a la impulsividad estas conductas suelen ser recurrentes y severas.

El manual DSM-5 caracteriza al TLP como un patrón generalizado y persistente de inestabilidad afectiva, agresión e impulsividad; relaciones interpersonales inestables y débil integración de la identidad. Se deben cumplir cinco de nueve criterios para obtener un diagnóstico de TLP, existen 256 combinaciones posibles de síntomas que cumplen el diagnóstico de TLP (Gunderson *et al.*, 2013). La novedad que introduce el DSM-5 es la posibilidad de realizar el diagnóstico de una forma dimensional (Sección III, modelo alternativo de los trastornos de la personalidad), las escalas y dimensiones investigadas pueden correlacionarse con estructura/función de sistemas neuronales de los cuales emergen los rasgos y las alteraciones en la empatía, la identidad y las relaciones interpersonales. Resulta importante considerar los rasgos que definen al TLP: deben estar presentes al menos 4 o más de 7 rasgos y resulta obligatorio para el diagnóstico los rasgos #5 y #6.

El estudio factorial considera los siguientes rasgos:

Afectos negativos: 1) Labilidad emocional; comprende cambios del humor, inestabilidad de la experiencia emocional, emociones fácilmente activadas, intensas o desproporcionadas respecto de los eventos y circunstancias. 2) Ansiedad: pánico; sentimiento de tensión, sentimientos intensos de nerviosismo relacionados frecuentemente con situaciones de estrés; preocupaciones acerca del efecto negativo de situaciones no placenteras del pasado y posibilidades futuras negativas; sentimiento de aprehensión; temor, temor por falta de certeza, temor a perder el control o sentirse no conectado. 3) Ansiedades de separación: temor al rechazo y/o separación

respecto de las personas importantes en la vida del paciente, asociada a temor a la pérdida de la autonomía o temor a dependencia excesiva. 4) Afectos depresivos: sentirse desesperanzado, "bajoneado", pesimismo acerca del futuro; vergüenza persistente; sentimientos de inutilidad; pensamientos y conductas suicidas.

5) Impulsividad: actuar sin pensar en respuesta a estímulos inmediatos; actuar en base al momento actual sin considerar un plan o los resultados de la acción; dificultad para establecer o seguir planes, sentimientos de urgencia y conducta autoagresiva bajo influencia de situaciones de estrés emocional.

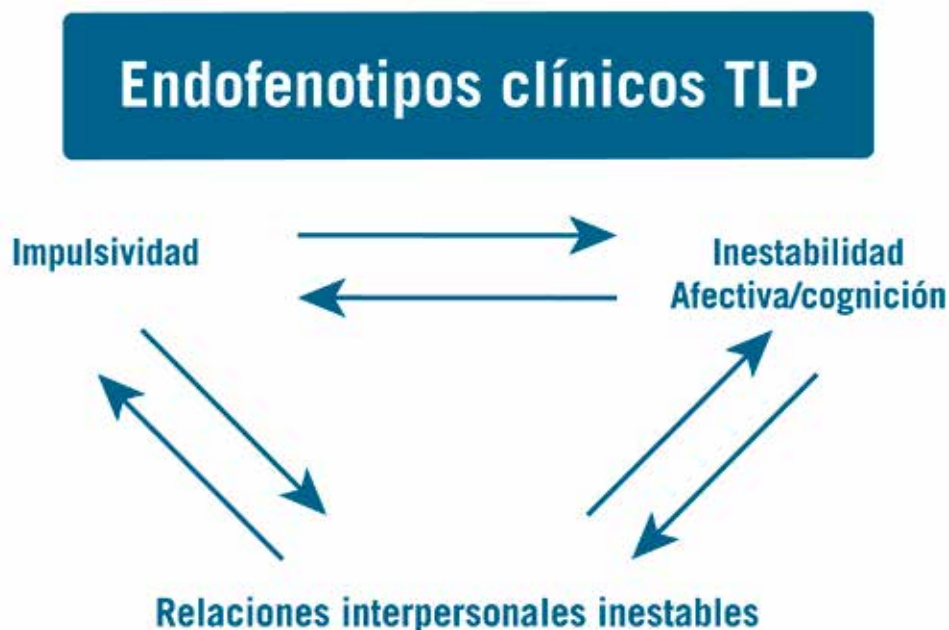
6) Conducta riesgosa: involucrarse en actividades peligrosas; riesgosas y potenciales acciones autolesivas sin necesidad y sin medir las consecuencias, falta de cuestionamiento de las acciones y negación del riesgo personal.

7) Hostilidad: sentimientos de enojo frecuentes y persistentes, irritabilidad frente a ofensas menores cometidas por otros.

Tanto el nivel de funcionamiento como los rasgos pueden ser estudiados y evaluados desde las neurociencias, en este sentido el proyecto de diagnóstico por dominios basado en dimensiones cognitivas; afectivas y conductuales (RoDC por sus siglas en inglés) iniciado en 2009 por el Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU. (NIMH) representa un avance alentador y promisorio, define que el diagnóstico debería estar basado en dimensiones de la conducta observada y en "mediciones neurobiológicas" (Cluthbert *et al.*, 2013). Este sistema enfatiza la "percepción y conocimiento de sí mismo que abarca la autoconciencia, el autocontrol al igual que la percepción y entendimiento de los otros importantes en la vida del paciente dentro de dos subdominios de "proceso social" que incluye el apego y la afiliación social (Insel *et al.*, 2010).

Estudios empíricos que validan múltiples dominios de los síntomas de TLP tienden a reportar los déficits a lo largo de tres dimensiones: 1) desregulación emocional; 2) dificultades

Figura 1



en las relaciones interpersonales, y 3) agresión/impulsividad (Stanley *et al.*, 2018, Fossati *et al.*, 2007). Algunas presentaciones de TLP, expresadas mediante impulsividad y conductas de autoagresión son más prominentes, otras como la reactividad emocional resultan más frecuentes, y en la mayoría predominan serias dificultades en las relaciones interpersonales. La presencia de rasgos y síntomas pueden combinarse y fluctuar temporalmente (Figura 1).

Sin embargo, un clínico que trata un paciente TLP en países desarrollados, puede ser más optimista que un psiquiatra atareado en un hospital abarrotado en Nueva Delhi o los suburbios de Buenos Aires. Resulta necesario tener en cuenta que los datos que emergen del Estudio McLean de desarrollo del adulto (MSAD) en pacientes que fueron seguidos y evaluados durante 6 años, ofrecen perspectivas más optimistas: el 73% de los TLP remiten (no presenta síntomas TLP criterios DSM-IV), las recurrencias suelen ser poco frecuentes (6%) y la tasa de suicidio encontrada fue menor a la considerada en otros estudios (6% vs 10%, respectivamente) cerca del 60% de los TLP se recuperan al cabo de dicho período logrando buen funcionamiento psicosocial. De todas maneras, el estudio demostró que un porcentaje relativamente alto de pacientes sufre recurrencias y crisis que determinan una evolución variable con períodos más estables y otros nuevamente sintomáticos (Zanarini *et al.*, 2005; Zanarini *et al.*, 2012).

El TLP puede ocurrir antes de la adolescencia y se observan conductas de *bullying*, deserción escolar e impulsividad a edad temprana (Gunderson *et al.*, 2013; Gunderson *et al.*, 2018). Durante la adolescencia estas manifestaciones pueden agravarse, observándose el inicio de consumo de distintas sustancias en algunos casos con riesgo importante para la integridad del paciente y el aumento de conductas agresivas hacia los otros (lanacion.com.ar/1890177-conmocion-por-la-muerte-de-cinco-jovenes-en-una-fiesta-electronica). Por otra parte, la tasa de suicidio en TLP es cercana al 5-10% incrementada por el uso de alcohol y drogas (Mann, 2003). Estas consideraciones resultan esenciales si se pretende desarrollar políticas de prevención y tratamiento para este grave desorden.

Por estas razones (tal vez existan más) es fundamental investigar los mecanismos que conducen a dichas conductas y la participación del entorno social en su atenuación o agravamiento. Otro aspecto importante es la falta de una droga efectiva para el abordaje psicofarmacológico. Impresiona que los tratamientos psicosociales han avanzado a paso más rápido respecto de los psicofarmacológicos considerados actualmente como adyuvantes (no esenciales) pero tal vez importantes en combinaciones adecuadas y racionales junto con los tratamientos psicosociales (Cohen, 2005, 2009, 2010; Gunderson *et al.*, 2013).

**Los objetivos** del presente trabajo son estudiar los mecanismos neurobiológicos anormales en el TLP mediante una aproximación sistémica que permita considerar **un modelo de integración de niveles: estructura-función-neuroquímica-conducta emergente** (Zieher y Cohen, 2017). Se efectúa una revisión bibliográfica que abarca el período 2000-2019, en bases de Google Académico y Pubmed, se emplean las palabras clave “trastorno límite de la personalidad”, “neurobiología” “procesamiento corticolímbico” y “diagnóstico dimensional”. Para el análisis bibliográfico se tuvieron en cuenta en mayor medida

los estudios de metaanálisis. Luego de reunir los datos, el autor propone un modelo de integración de procesamiento sistémico que derive en conductas emergentes y tenga en cuenta la interacción gen-ambiente (GxE), una visión extremadamente útil para considerar tratamientos y futuras investigaciones. Se presta especial interés a la dimensión relaciones interpersonales ya que considero es el “motor” de las otras alteraciones conductuales prevalentes en la patología del TLP. Finalmente, resulta importante considerar un modelo de estrés-diátesis (otra forma de interacción GxE) para explicar la fisiopatología de la conectividad en TLP (Figura 2).

### 1) Nivel genético molecular de las emociones y la conducta impulsiva

En el campo de la Psiquiatría el nivel genético puede ser abordado desde tres metodologías: 1) estudios en gemelos; 2) estudios de adopción y 3) estudios familiares. Luego, si se obtienen ciertas hipótesis mediante estos estudios, la investigación de genes candidatos, polimorfismos y endofenotipos puede ser pertinente para dar cuenta de los genes involucrados y sus productos, las proteínas que intervendrán en numerosos procesos neurofisiológicos.

¿Los estudios familiares suelen ser los más frecuentes y responden a la pregunta; el trastorno o rasgo que se investiga es frecuente en los familiares de sujetos de experimentación con dicho trastorno o rasgo? Los estudios de gemelos permiten investigar si un trastorno tiene causas genéticas, ambientales o una combinación de ambas y, finalmente, los estudios sobre adopción pretenden atribuir la transmisión familiar a los genes o al entorno psicosocial, generalmente se realiza comparando respecto de los estudios anteriores.

Sin embargo, la evidencia relativamente sólida de heredabilidad TLP proveniente de estudios familiares, gemelos y de adopción que apoyan una vulnerabilidad genética subyacente a padecer TLP no resultan concluyentes (Stanley *et al.*, 2018).

El TLP parece ser parcialmente heredable y se observan anomalías funcionales en las conexiones frontotemporales y límbicas. Las alteraciones de la neurotransmisión señalan cuatro sistemas: serotoninérgico (5-HT), dopaminérgico (DA), noradrenérgico (NE) y colinérgico (ACH).

Centrándose en las características genéticas, el riesgo de morbilidad del TLP en familiares de primer grado es del 11,5% (Nigg *et al.*, 1994). En gemelos, las tasas de concordancia de TLP alcanzan 35% en monocigotos y 7% en gemelos dicigotos. La sintomatología polimórfica de TLP se ha relacionado con:

a) disfunciones en sistemas de neurotransmisores que incluyen 5-HT, DA y NE (para revisiones ver: Gurvits *et al.*, 1996; Silk, 1995; Skodol *et al.*, 2002).

b) Posibles asociaciones entre polimorfismos genéticos y TLP. Se han investigado varios genes que codifican diferentes sistemas de neurotransmisores: 5-HT, transportador de serotonina (5-HTTLPR); enzima triptófano hidroxilasa 1 (TPH1) y 2 (TPH2); receptores 5-HT (5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR1D, 5-HTR2A, 5-HTR2C, 5-HTR3A). Sistema DA: transportador de DA (DAT1), receptores DA (DRD2, DRD4), tirosina hidroxilasa (TH); y otros genes candidatos involucrados en diferentes sistemas: monoaminoxidasa tipo A (MAO-A), catecol-O-metiltransferasa (COMT), factor neurotrófico derivado del cerebro

(BDNF), receptores a vasopresina tipo 1A (AVPR1A) y el canal de sodio, voltaje dependiente tipo IX, subunidad alfa (SCN9A) (Stanley *et al.*, 2018).

Pero la cuestión importante para investigar es qué se hereda, ya que los genes como bien sabemos codifican proteínas que actúan a nivel subcelular y celular con la correspondiente conformación de tejidos. Los autores consideran que en el TLP **existe alto grado de heredabilidad de ciertos rasgos centrales del trastorno como la impulsividad/agresión, la inestabilidad emocional y ciertas formas de apego características** (Livesley *et al.*, 1993).

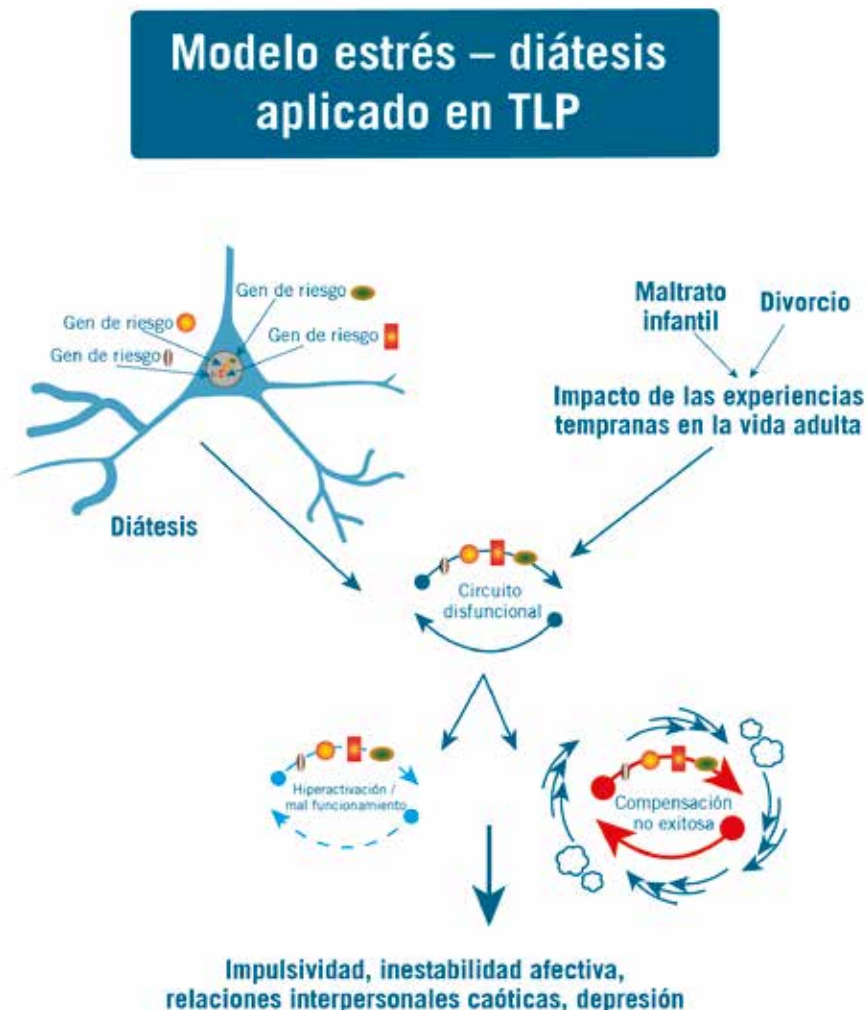
Teniendo en cuenta el paradigma utilizado para considerar el TLP (dimensionales, categoriales o temperamentales) el coeficiente de heredabilidad puede llegar a un valor entre 60- 80% (Beauchaine *et al.*, 2009; Cloninger *et al.*, 1993; Cohen, 2010). Es interesante remarcar que este valor es superior al porcentaje de heredabilidad de la depresión mayor estimado en 36% (Otte *et al.*, 2016). Los factores genéticos parecen tener un peso importante en la heredabilidad de conductas del espectro de externalización: impulsividad, agresión, abuso de alcohol/sustancias y conductas antisociales en la adultez. Resulta interesante que el espectro de externalización puede

observarse a edad temprana y durante la adolescencia, por lo tanto permitiría considerar medidas de prevención y confirma la hipótesis del inicio temprano del TLP (Gunderson *et al.*, 2018).

Desde el punto de vista dimensional, otra de las características heredables, comprobadas en estudios familiares, tienen que ver con la inestabilidad afectiva, la presencia constante de emociones negativas: temor, ansiedad, enojo, ira, disgusto, etc. Existiría un componente innato y familiar hacia la reactividad emocional (Kendler *et al.*, 2008, Mateu *et al.*, 2008, Siever *et al.*, 2002).

La mayoría de los estudios genéticos se enfocaron en el sistema 5-HT debido a la regulación de varios síntomas núcleo del TLP, incluida la desregulación emocional, la reactividad al estrés y la impulsividad (Calati *et al.*, 2013). Esta autora considera, luego de una amplia revisión sistemática, que los estudios de asociación que examinan los polimorfismos genéticos y el TLP arrojan resultados controversiales. Los metanálisis señalan tres polimorfismos 5-HT: dos polimorfismos comunes del gen transportador de serotonina (SLC6A4), la inserción/delección del promotor (5-HTTLPR). El intrón 2 VNTR (STin2 VNTR) y el polimorfismo rs1800532 (A218C)

Figura 2



del gen de la enzima TPH1, no muestran ninguna asociación. Tampoco encontraron un papel directo de los polimorfismos genéticos en el TLP. Se requieren más estudios de la interacción GxE para arribar a conclusiones más sólidas.

El TLP parece tener una tasa alta de heredabilidad cercana a 0.60, de acuerdo con los estudios realizados en gemelos dicigotos y monocigotos (Torgensen *et al.*, 2012). Estos trabajos señalan que los trastornos de la personalidad (TP) incluidos en el *cluster* B tienen una heredabilidad tan alta como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, sin embargo, el índice depende del tipo de entrevistas utilizadas para la evaluación diagnóstica.

Recordemos que heredabilidad no significa herencia genética directa, **sino que expresa la proporción de variabilidad de determinadas conductas o rasgos que pueden ser atribuidas a factores genéticos y pueden modificarse en función del entorno social** (puntos centrales del trabajo II).

De todas formas, como en todo el campo de estudio del TLP, los índices de heredabilidad no resultan homogéneos y otros autores señalan valores más bajos, por ejemplo, una revisión de Lis *et al.* (2007), señala una heredabilidad, del orden de 0.35 en un estudio en gemelos monocigóticos.

Los estudios revelan que aquello heredable representa un patrón conductual denominado en el modelo de 5 factores como "neuroticismo, extroversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad", otros autores agregan 2 factores adicionales: impulsividad/agresividad y desregulación emocional (McCrae y Costa 2006; Skodol *et al.*, 2002). Respecto del neuroticismo, alto en los TLP, existe un correlato entre este factor y la presencia del alelo corto (S) que codifica la síntesis del transportador de 5-HT (polimorfismo 5-HTLPR), en el TLP, el transportador actuaría con mayor lentitud y la 5-HT permanecería mayor tiempo en el espacio sináptico para interactuar con los respectivos receptores y activar cascadas moleculares intracelulares, con el resultado final de menor eficiencia de la transmisión 5-HT y riesgo de depresión y/o conductas impulsivas (Mateu *et al.*, 2008).

En síntesis, mínimas variaciones en el genoma (polimorfismos) pueden generar una gran diferencia: individuos estables, serenos frente a las adversidades inevitables de la vida y resilientes versus individuos irritables, inestables emocionalmente, en búsqueda permanente de situaciones que compensen ese sufrimiento (véase un panorama más sombrío en [theguardian.com/technology/2017/may/08/virtual-reality-religion-robots-sapiens-book](http://theguardian.com/technology/2017/may/08/virtual-reality-religion-robots-sapiens-book), Zanarini *et al.*, 1998). Resulta interesante considerar, como mencionan Stanley *et al.* (2018), que aparentemente los mismos genes que confieren vulnerabilidad y participan en sistemas desregulados en TLP se encuentran involucrados en la respuesta a factores estresantes ambientales.

Siendo el TLP un trastorno heterogéneo con diferentes presentaciones clínicas, ciertas anormalidades genéticas y moleculares parecen unificar la investigación hacia la neurotransmisión 5-HT y el metabolismo de aminas por parte de la enzima monoaminoxidasa tipo A (MAO-A).

Caspi *et al.* (2002, 2003, 2010) encontraron que los portadores del alelo S tenían mayor grado de actividad en la amígdala (Amyg) y comprobaron mayor número de síntomas depresivos e intentos de suicidio luego de experimentar situaciones de estrés y maltrato infantil (Cohen, 2010). El po-

limorfismo 5-HTTLPR es el sustrato genético para el rasgo de personalidad ya mencionado de neuroticismo, que incluye la serie de afectos denominados negativos, estos predicen riesgo de desarrollar trastornos de la personalidad. Los trabajos de Caspi *et al.* resultan una de las investigaciones más citadas dentro del campo de la Psiquiatría y la Psicología experimental, dando lugar a la moderna investigación de la relación GxE altamente aplicable al estudio de los trastornos de la personalidad.

La alteración de la síntesis del transportador que confiere menor eficacia a uno de los mecanismos más importantes para la terminación del efecto de 5-HT parece iniciar una cascada que concluye en una suerte de vía final común: 1) hiperactividad de circuitos Amyg y sus conexiones; 2) procesamiento deficiente del estrés y 3) riesgo de desarrollo de depresión.

Las bases moleculares para sostener estas hipótesis pueden ser sintetizadas en los siguientes puntos: 1) debido al evento inicial, los portadores del alelo S tendrían regulación ascendente de receptores presinápticos 5-HT1a ubicados en la corteza prefrontal ventral medial (CPFvm) y 5-HT1b en neuronas 5-HT y en receptores postsinápticos de las neuronas blanco: receptores 5-HT1a, 5-HT2a, 5-HT2c y 5-HT3 en la Amyg. Si bien los efectos iniciales deben diferenciarse de las adaptaciones más tardías, compensatorias de la alteración homeostática; 2) de particular relevancia resultan los cambios inducidos en la Amyg. Los ratones con *knock out* genético para el receptor 5-HT (asociado al alelo S) exhiben reducción importante en el número de receptores 5-HT1a con una correspondiente regulación ascendente del receptor 5-HT2c a nivel amigdalino. Debido a que el receptor 5-HT1a ejerce una acción inhibitoria sobre el 5-HT2c, que de por sí tiene efecto excitatorio, estos cambios pueden modificar el balance activación/inhibición en la Amyg hacia un estado de hiperexcitabilidad. La regulación ascendente de receptores 5-HT 1a puede encontrarse relacionada con conductas suicidas, un riesgo potencial severo en TLP (Mann, 2003).

Resulta confirmado clínicamente que un porcentaje alto de pacientes TLP tienen comorbilidad para trastornos afectivos: depresión mayor, distimia y trastorno bipolar tipo II (respecto de este, el 15% de los TLP padecerían al mismo tiempo enfermedad bipolar). Es frecuente la comorbilidad con trastornos de ansiedad: trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastorno por ansiedad generalizada y trastorno por pánico (Gunderson *et al.*, 2013).

**En síntesis: la hipótesis de trabajo sugiere que en aquellos portadores del alelo S se produce un estado de hiperexcitación neuronal que se traduce en un desbalance homeostático durante el desarrollo de circuitos que intervienen en la regulación del estrés, las conductas de ansiedad y depresión.** Dicho estado de hiperexcitación tiene como base neurofisiológica la disminución de la retroalimentación negativa de los eferentes de la región pre y posgenual de la corteza cingular anterior (CCA) hacia los núcleos basolateral y central de la Amyg y desde esta última a la corteza prefrontal medial (CPFm) estructura que, mediante retroalimentación negativa, regula la actividad de la Amyg, esta desregulación conduce hacia un estado de hiperactivación de los efectores que median las respuestas endocrinas, simpáticas y conductuales de estrés y depresión (Caspi *et al.*, 2010).

Una investigación de Lyons Ruth *et al.* (2007) tiende a confirmar estas hipótesis, encontró que una población de pacientes estudiados mediante mapeo del genotipo mostraban mayor número de polimorfismos del gen transportador de 5-HT asociado probablemente a un ambiente poco favorecedor, inductor de estrés psicosocial que mediaba conductas hetero y autoagresivas relacionadas con vulnerabilidad al desarrollo de TLP y trastorno antisocial de la personalidad (ASPD).

De todas maneras, los estudios genéticos en TLP presentan sesgos que dificultan las interpretaciones de las asociaciones genéticas: bajo número de pacientes, comorbilidad con otros desórdenes, estudios genéticos no replicados que reflejen distintos niveles de análisis de la neurobiología; se observa también escasos trabajos que estudien la epigenética.

### Nivel neuroanatómico: estructura/función. El rol de las experiencias adversas tempranas y sus correlatos

De acuerdo con las investigaciones de Teicher no resulta sorprendente que, en términos generales, los niños que sufrieron diversas experiencias adversas (EAE por sus siglas en inglés), muestren alteraciones en conductas que se observan frecuentemente en TLP: compromiso en los circuitos que detectan amenazas, compromiso del procesamiento sensorial, desregulación emocional y fallas en los mecanismos de recompensa (Teicher *et al.*, 2016).

En otro trabajo (Cohen, 2010) describí un modelo de procesamiento sistémico para dar cuenta de un factor de riesgo importante para el desarrollo de TP, en especial subtipo TLP (Silk *et al.*, 1995), aunque puede considerarse parcialmente específico ya que existen poblaciones de pacientes TLP sin estas experiencias adversas tempranas y grupos de pacientes que desarrollan otros trastornos a partir de experiencias adversas tempranas como trastorno depresivo mayor (MDD), desorden por abuso de sustancias o bien, por resiliencia, ausencia aparente de un trastorno mental severo (Otte *et al.*, 2016, Teicher *et al.*, 2016).

En este apartado, el objetivo es actualizar desde el nivel molecular y estructural del impacto (encriptación como lo denomina la biología) de las EAE.

Comenzaré con los efectos a nivel cromosómico de las EAE. En los extremos de los cromosomas existe una codificación especial de ADN asociado a proteínas que conforma lo que se denomina telómeros, estos tendrían la función de “proteger” a los cromosomas de la acción nociva de tóxicos, radiaciones, **estrés**, inflamación, etc. La enzima telomerasa es la encargada de “alargar” estos extremos lo cual se correlaciona con mayor protección celular, mientras que el acortamiento telomérico se asocia al envejecimiento celular y el descontrol de la proliferación celular, en última instancia puede ocurrir muerte de la población celular, si se afectan las células del sistema inmune no es improbable el desarrollo de neoplasias o patologías inflamatorias crónicas o metabólicas como la diabetes. Resulta posible que una de las consecuencias (paradójicamente) adaptativas en la población que sufrió severas EAE sea un acortamiento en la expectativa de vida cercana a 20 años menos que la población normal, de acuerdo con Teicher *et al.*, esta dramática situación tendría la ventaja evolutiva de acelerar la pubertad y la edad reproductiva en un contexto de expectativa de vida reducida.

Tengamos en cuenta que el TLP se presenta con numerosas comorbilidades, una de la más frecuente es MDD (aproximadamente el 70% de los pacientes TLP presentan episodios de MDD). Existe una estrecha relación entre EAE en especial abuso sexual, MDD y episodios psicóticos reactivos frente a situaciones de estrés (Glaser *et al.*, 2010). Varias investigaciones actuales estudian esta relación, el trabajo de Chen *et al.* (2014) resulta ilustrativo al respecto, los investigadores midieron la longitud de los telómeros en leucocitos en dos poblaciones: pacientes sanos que sufrieron EAE vs. pacientes con MDD que padecieron también EAE. Hallaron que los pacientes sanos con historia de EAE tenían acortamiento de los telómeros en leucocitos, no asociada a la actividad de la telomerasa. Los pacientes con historia de EAE y MDD mostraron el patrón opuesto: mayor actividad de la telomerasa, sin cambios en la longitud telomérica. Los autores concluyen que en el grupo MDD esta mayor actividad de la enzima representa un intento compensatorio que responde al posible daño telomérico de la EAE.

Una de las posibles alteraciones estructurales presentes en aquellos niños que fueron testigos de **violencia parental verbal**, es la modificación en la integridad y la organización del **fascículo arcuato** izquierdo, este tracto de sustancia blanca comunica áreas parietales con regiones temporales y frontales, interconecta el área de Wernicke con el área de Brocca y resulta importante en la función verbal e IQ. Las imágenes de difusión de tensor muestran menor densidad de este fascículo, como señalé en otro trabajo (Zieher y Cohen, 2017), esta estructura conecta áreas con población neuronal del sistema de neuronas en espejo (MNS) y facilita los procesos de mentalización. Existe amplia bibliografía que documenta las dificultades en la mentalización en pacientes TLP, por tanto, encontramos evidencias de un fundamento estructural para considerar estas fallas y ligarlas con eventos adversos tempranos.

Los cambios estructurales representan modificaciones adaptativas debido a situaciones traumáticas y las memorias frente a nuevas experiencias de alta carga emocional. Conformen aquello que Teicher (2016) denomina “**ecofenotipos**”: características observables en la conducta o rasgos que resultan de la adaptación a los agentes ambientales, los cuales impresionan fenotipos determinados genéticamente.

El abuso sexual temprano promueve disfunción de los circuitos que interconectan la Amyg (mayor reactividad frente a la exposición de expresiones faciales valoradas como amenazantes), este circuito procesa también el sistema de valencia de afectos negativos criterio diagnóstico de importancia en TLP (Teicher *et al.*, 2015). El modelo que propone LeDoux (2002) comprende disfunción de conectividad entre la ACC, OFC; corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), hipocampo y subiculum, tálamo y corteza sensorial (es interesante notar que algunas de estas áreas procesan teoría de la mente). La disfunción abarca las conexiones mediadas por el fascículo longitudinal anterior, todos los tractos del fascículo longitudinal superior incluido el fascículo **arcuato**, fascículo **uncinado** y **la banda del cíngulo**, estructuras de conectividad que demuestran disminución de la integridad cerebral. Se alteraría la percepción consciente de los eventos (una forma de consciencia reflexiva) dejando relativamente indemnes las vías subcorticales de procesamiento emocional no conscientes y rápidas para

detectar potenciales situaciones de amenaza.

La Amyg vía núcleo paraventricular controla la actividad del eje HPA, las situaciones de abuso sexual generarían un **estado de hiperactivación de dicho eje** que se traduce en mayor respuesta al estrés, depresión o PTSD. El hipocampo media las memorias contextuales de las situaciones adversas vividas. Resulta importante señalar que las consecuencias del abuso sexual sobre el hipocampo tienen una ventana de tiempo durante la cual esta estructura resulta más sensible, esto ocurre entre los 3-5 años y el período prepuberal, por lo tanto, existe un largo intervalo durante el cual puede afectarse la integridad del hipocampo dañando el procesamiento de memorias (dependientes del contexto) y las consecuentes respuestas afectivas y procesamiento de las situaciones de estrés.

Otro sistema afectado es el de “recompensa” que procesa emociones y se encuentra involucrado en situaciones de placer/displacer y conductas adictivas entre otras funciones. Puede ocurrir:

1) Modificaciones en el flujo sanguíneo en núcleos caudado y putamen, sectores de la PFC sustancia nigra y núcleo accumbens (Nac).

2) Reducción del volumen del cuerpo estriado, alteración en el proceso de desarrollo del Nac y reducción de la sustancia blanca y gris a nivel de ACC y OFC.

3) Mediante imágenes de MRIf el maltrato se encontró asociado a respuesta atenuada a la anticipación o consumación de una recompensa.

4) Compromiso general del volumen cerebral (sustancia gris), comprobado en una investigación importante en niños criados en un orfanato en Rumania (Sheridan *et al.*, 2012).

Un hallazgo frecuente en niños abusados es la reducción del volumen de segmentos del cuerpo calloso (CC), este tracto de fibras muy importantes para la comunicación e integración hemisférica y, por lo tanto, la integración sensorial-motora y el procesamiento cognitivo. Existiría una relación directa entre IQ, daño del cuerpo calloso y posibles déficits en el control de impulsos debido a fallas en las funciones ejecutivas. Existe también una diferencia de género posible, el sexo masculino

parece ser más sensible a los daños en CC. La posibilidad de facilitar un ambiente enriquecido a aquellos que sufrieron experiencias adversas podría modificar la conectividad y facilitar la resiliencia.

El grado de centralidad de la conectividad resulta un modelo útil para investigar la organización de las conexiones sobre la base de nodos principales y secundarios los cuales se determinan considerando la teoría de grafos (Zieher, 2017) “clubes ricos en conexiones” y alto grado de centralidad (conectividad). Una investigación de Teicher *et al.* (2014) encontró que, en individuos con historia de maltrato, la centralidad se encontraba marcadamente disminuida en la ACC izquierda, polo temporal y giro frontal medio, al mismo tiempo que se encontraba aumentada en la ínsula anterior derecha (IAD) y precúneo. Esta última región se correlaciona con la imaginación autocentrada y el pensamiento autoreferencial, la actividad aumentada en el precúneo tiene un modelo análogo con la activación del modelo de *default* como se presenta en ciertos pacientes con MDD (Zieher, 2017). La traslación clínica y psicopatológica emergente de este fenómeno confirma la asociación entre abuso sexual y trastornos afectivos, al mismo tiempo que vigoriza el sustrato neurobiológico de las dificultades en los procesos de metalización e inestabilidad afectiva en TLP (APA, 2013).

#### Nivel neuroanatómico del procesamiento emocional y la conducta impulsiva

En este nivel se presentan las mayores variaciones entre los estudios con investigaciones que arrojan resultados contradictorios. La diferente metodología empleada, sumada al número de pacientes evaluados, la presencia de comorbilidad, etc. parecen intervenir en la variabilidad de los resultados (para un resumen ver la tabla 2).

Los estudios imagenológicos en TLP y otros trastornos de la personalidad se encuentran en pleno desarrollo, la mayoría de las investigaciones señalan una disfunción frontolímbica en el TLP (Gunderson *et al.*, 2018 Stanley *et al.*, 2018). Impresiona que en el TLP las áreas que intervienen en el procesamiento del juicio, impulsos y regulación emocional son las

**Tabla 1**

#### Resumen de las disfunciones de conectividad en TLP

Fallas en la mentalización: alteraciones funcionales en la línea media, CPFm, unión temporoparietal, PCC y PCU se encuentran relacionadas con distorsión acerca de los pensamientos de sí mismo y los otros. El exceso de conectividad AG y estructuras de la línea media se pueden asociar a hipermentalización (excesivos pensamientos y especulaciones acerca de uno mismo-otros).
Regulación emocional: hiperreactividad de la AG frente a estímulos negativos, en combinación con disfunción prefrontal y córtico-límbica.
Impulsividad: compromiso del sistema de recompensa mesolímbico junto con deficiente control de inhibición por la PFC.
Procesamiento afectivo del dolor: importante en la conducta de automutilación (sin intención suicida), dos mecanismos, menor conectividad entre la AG y a CPF asociada con aumento de conectividad entre IP y DLPFC.

AG: amígdala; CPFm: corteza prefrontal medial; PCU: precúneo; Amyg: amígdala; PFC: corteza prefrontal; IP: ínsula posterior; DLPFC: corteza prefrontal dorsalateral; PCC: corteza cingulada posterior.

Fuente: Gunderson J, *et al.* Borderline personality disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 4: 1-20.

más afectadas.

En principio podemos establecer que las anomalías estructurales presentes en el TLP cooptan estructuras y sistemas que procesan las funciones mentales y motoras (impulsividad) que pueden verse alteradas en otros trastornos neuropsiquiátricos.

En el nivel neuroanatómico las regiones afectadas comprenden el hipocampo, los núcleos amigdalinos y las siguientes regiones de la PFC: OBPF (corteza orbital prefrontal), CPFVM y la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Se han encontrado también alteraciones en el cuerpo estriado y ACC como parte del denominado sistema límbico ampliado (Mega *et al.*, 1997).

**El TLP sería una patología relacionada con alteración en el desarrollo y la maduración de las mencionadas áreas debido a factores genéticos y/o traumas emocionales de diverso tipo ocurridos a edad temprana** (interacción GxE). Resulta probable que diferentes vías del desarrollo coincidan para explicar la etiología del TLP, proceso que se denomina equifinalidad (Stanley *et al.*, 2018).

Seguidamente pasaré a detallar los estudios más citados tomados de la revisión bibliográfica que forman parte de la metodología del presente trabajo, con ese objetivo intentaré una disección de las áreas afectadas tratando de ligarlas a sistemas de conexión relacionados y no meramente a sitios neuroanatómicos con fallas en su estructura. Este apartado concuerda con la visión del autor Yuste (2015) en su trabajo publicado en *Nature Rev Neurosci* "From the neuron doctrine to neural networks" ("De la doctrina de la neurona a la red neuronal"), este autor sostiene textualmente:

"...Durante más de un siglo, la doctrina de las neuronas, que afirma que la neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso, ha proporcionado un fundamento conceptual para la neurociencia [...] sin embargo, los nuevos métodos de registro multineuronal han revelado que conjuntos de neuronas, en lugar de células individuales, pueden formar unidades fisiológicas y generar propiedades y **estados funcionales emergentes**. Como un nuevo paradigma para la neurociencia, los modelos de redes neuronales tienen el potencial de incorporar el conocimiento adquirido con enfoques de neurona única para ayudarnos a entender cómo los estados funcionales emergentes generan la conducta, la cognición y las enfermedades mentales" (traducción del autor).

El nivel neuroanatómico implica una serie de fallas en el procesamiento bidireccional *top-down* desde la CPF y ciertas regiones de la CCA hacia estructuras subcorticales en especial los núcleos de la Amyg, el cuerpo estriado y el núcleo caudado. Puede incluir áreas temporales y cerebelosas si se consideran las fallas que los TLP pueden tener en la teoría de la mente (ToM) expuestas en otros trabajos (Zieher y Cohen, 2017).

La relación de la neurotransmisión 5-HT (nivel molecular), el nivel neuroanatómico, la impulsividad y afectos (nivel clínico emergente):

Actualmente, los principales clínicos e investigadores sugieren al menos desde la perspectiva neurobiológica que el TLP es el resultado de disfunciones cerebrales adquiridas durante el desarrollo neuronal y psicobiológico asociadas a experiencias traumáticas tempranas (Gunderson *et al.*, 2018; Silbersweig *et al.*, 2007; Tebartz van Elst *et al.*, 2003; Bach *et al.*, 2017; Teicher *et al.*, 2016).

Una combinación de predisposiciones genéticas heredadas y factores ambientales se consideran de importancia fundamental en la etiología del TLP (Siever *et al.*, 2002, Gunderson, 2016; Skodol *et al.*, 2002). Los estudios electrofisiológicos han revelado un aumento de la prevalencia de actividad lenta generalizada en el EEG (De la Fuente *et al.*, 1998). Tres estudios funcionales de imágenes que emplean PET [18F]-desoxiglucosa mostraron evidencia de hipometabolismo en áreas corticales prefrontales.

En resumen, la mayoría de los estudios funcionales recientes y un estudio de imágenes informaron anomalías en áreas límbicas y frontales en pacientes con TLP. El único estudio que utilizó metodología de RMN tridimensional encontró disminución de volumen de la Amyg y el hipocampo con volúmenes cerebrales generales normales (Tebartz *et al.*, 2003).

Hace poco se planteó la hipótesis de que la patología cerebral frontolímbica, que afecta la corteza prefrontal y las estructuras límbicas tales como la Amyg, podrían ser el correlato neuronal de la agresión y la impulsividad en TLP (Tebartz *et al.*, 2003), independientemente del trastorno psiquiátrico subyacente. Por lo tanto, la patología cerebral simultánea en esos circuitos neuronales podría ser una condición previa necesaria para el desarrollo de un síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por la inestabilidad emocional y el comportamiento agresivo/autoagresivo asociado frecuentemente al TLP. Mientras que la pérdida de volumen de una estructura cerebral única como el hipocampo es un hallazgo bastante inespecífico en neuropsiquiatría, el patrón de pérdida de volumen de la Amyg, hipocampo, región OFC izquierda y de la región CCA derecha, podría diferenciar la personalidad límite respecto de otras afecciones neuropsiquiátricas (Tebartz *et al.*, 2003).

Tebartz *et al.* (2003) encontraron una reducción significativa del 24% del volumen de la OFC izquierda y un 26% de reducción del ACC derecha, pero sin poder dilucidar si estos cambios se debieron a pérdida de la sustancia gris o blanca. En términos de fisiopatología, los hallazgos se relacionan bien con lo que se conoce generalmente sobre la función frontal de circuitos en neuropsiquiatría (Alexander, 1986; Damasio, 1994). En particular, la región OFC se ha relacionado con cambios de personalidad como impulsividad, irritabilidad y trastornos del estado de ánimo en términos de inestabilidad emocional (Mega *et al.*, 1994). La Amyg es conocida por desempeñar un papel crucial en el procesamiento emocional de la información (LeDoux, 2008) y su disfunción podría ser un importante correlato neuropatológico de los síndromes de hiperactividad y descontrol, como se ve en TLP (Tebartz *et al.*, 2001).

La región ACC ha sido clásicamente relacionada con estados amotivacionales, como el mutismo acinético, la apatía y el vacío psíquico (Mega *et al.*, 1997). Con estos datos se podría especular que las anomalías dentro de este circuito podrían ser de alguna manera relacionadas con el comportamiento autoagresivo en algunos pacientes TLP.

Los hallazgos positivos de Tebartz y, en particular, la fuerte correlación positiva entre Amyg y volumen de la OFC, se relacionan bien con las últimas hipótesis respecto a la neurofisiología de las interacciones prefrontales-límbicas donde, en particular, el OFC y la Amyg se consideran un sistema neural integrado de procesamiento. El patrón de menor volumen de

Amyg, hipocampo, OFC derecha, ACC izquierda, en presencia de volumen cerebral total normal podría ser un modelo neuropsiquiátrico que diferencia el TLP de otros síndromes neuropsiquiátricos.

Tomados en conjunto, estos estudios proporcionan apoyo para un modelo estructura/función en el que la Amyg está vinculada al procesamiento emocional; pero no actúa de manera aislada, funciona dentro de una red de regiones del cerebro que en conjunto modulan manifestaciones complejas de las emociones. Esta interacción recíproca predice que, si el control cortical del tálamo y la Amyg disminuyen, las respuestas emocionales serán desreguladas (LeDoux, 2008). Sobre la base de esta literatura, **la hipótesis de que en TLP la Amyg se desacopla de la regulación prefrontal podría estar asociada con la pérdida del control de impulsos** (New *et al.*, 2007).

La baja tasa de síntesis de 5-HT en las vías corticoestriadas, puede contribuir al desarrollo de comportamientos impulsivos en pacientes TLP (Cohen, 2009; Leyton *et al.*, 2001).

Una forma de evaluar esta hipótesis es mediante PET con el trazador  $\alpha$ -[11C] metil-L-triptófano ( $\alpha$ -[11C] MTrp),  $\alpha$ -MTrp es un análogo sintético del precursor de 5-L-triptófano (Leyton *et al.*, 2001). Se ha propuesto que la velocidad de recaptación irreversible de  $\alpha$ -[11C] MTrp proporciona un índice más confiable de la capacidad de síntesis de 5-HT a nivel central que las antiguas pruebas de liberación de 5-HT mediante fenfluramina; el dosaje del metabolito de la 5-HT, ácido 5-hidroxiindolacético (5HIOIAA) en LCR que por otra parte resulta de muy difícil aplicación clínica y la unión de 5-HT en plaquetas. Estas pruebas, excepto la medición de 5HIOIAA, arrojaban una medida poco precisa de la NT a nivel sináptico y podían reflejar la concentración de 5-HT extracerebral (Coccaro, 1992). Sin embargo, resulta importante tener en cuenta que niveles bajos de 5HIOIAA y respuesta plana de prolactina a la administración de fenfluramina pueden ser marcadores bioquímicos de suicidio independientemente del diagnóstico (Mann, 2003).

La impulsividad se definió operativamente como el número de errores de comisión (responder cuando no se debe) en la condición de castigo-recompensa de una tarea informatizada de ir / no ir (*go/no go*) un paradigma frecuente que mide el rango de atención y la prontitud de respuestas. Respuestas más rápidas y fallidas sugieren mayor grado de impulsividad. En términos muy simplificados la impulsividad representa toda acción que evita los procesos de pensamiento (actuar antes de pensar).

Los resultados sugieren: 1) como grupo, los sujetos con TLP, exhiben alteraciones en la recaptación de  $\alpha$ -[11C] MTrp en la corteza y los ganglios basales y 2) el atrapamiento de  $\alpha$ -[11C] MTrp se correlaciona en vías cerebrales selectivas como una medida de impulsividad.

En los sujetos varones, también se observó una captación baja de  $\alpha$ -[11C] MTrp en la corteza frontal medial (área de Brodman 10) que se extiende hacia la OFC y cuerpo estriado. Estos sitios corresponden a regiones importantes que median la planificación, la iniciación y la inhibición de comportamientos dirigidos a objetivos (corteza frontal, corteza OFC; CCA y cuerpo estriado), memoria de trabajo (corteza frontal medial, CCA y circunvolución temporal superior) y afectos (corteza temporal, áreas límbicas).

En comparación con el grupo control de sujetos sanos, los hombres con TLP mostraron sitios córtico-estriados de recaptura de MTrp  $\alpha$ -[11C] significativamente inferiores, incluida la circunvolución frontal medial, la CCA, la circunvolución temporal superior y el estriado.

En mujeres TLP se observó una recaptura de MTrp  $\alpha$ -[11C] significativamente menor en ciertas regiones, pero tanto en hombres como en mujeres TLP, se identificaron correlaciones negativas con puntuaciones de impulsividad en la circunvolución frontal medial, CCA y giro temporal. Todas menos una de las ocho mujeres con TLP informó una historia infantil de abuso físico o sexual. Después de las correcciones estadísticas para comparaciones múltiples, el atrapamiento de  $\alpha$ -[11C] MTrp permaneció significativamente más bajo en dos áreas: 1) la corteza frontal medial izquierda, CCA rostral, OFC y 2) circunvolución fusiforme derecha.

En las mujeres, las diferencias de grupo en el atrapamiento de  $\alpha$ -[11C] MTrp fue menor respecto del grupo control, en la circunvolución temporal derecha (BA 22).

El esclarecimiento de estos patrones ha llevado a la hipótesis de que la emoción y sus mecanismos subyacentes participan en la capacidad ejecutiva dentro del dominio social y se planteó la posibilidad de que la participación depende de la región PFCvm. Esta región está conectada recíprocamente con núcleos subcorticales que controlan la regulación biológica, el procesamiento emocional, la cognición social y el comportamiento mediado por la Amyg y el hipotálamo mediante receptores 5-HT<sub>2</sub> (Damasio *et al.*, 1994; Damasio, 2004).

La disfunción de la OFC puede contribuir a algunas características centrales del TLP, en particular la impulsividad. Otras características de la personalidad límite, como altos niveles de emocionalidad y la inestabilidad afectiva general, no parecen estar relacionadas con disfunción o lesión OFC. Las similitudes y diferencias encontradas entre TLP y los pacientes con daño OFC pueden conducir a una mejor comprensión de la etiología del TLP y de las funciones de la corteza OFC (Berlin *et al.*, 2005).

Sin embargo, pacientes con lesiones de la corteza OFC y pacientes con TLP mostraron resultados similares en algunas pruebas, fueron más impulsivos e informaron comportamientos más inapropiados, más enojo y menos felicidad que los sujetos en ambos grupos de comparación (pacientes con lesiones prefrontales fuera del OFC y sujetos de comparación sanos). El grupo TLP evaluado fue menos abierto a la experiencia y tenía una percepción más rápida del tiempo (tal vez esto explicaría la impulsividad y la intolerancia a la frustración respecto del grupo control de pacientes sin patología).

El análisis de respuestas en cuestionarios de comportamiento frontal individual para la personalidad límite mostraron que las correlaciones fueron más altas para las preguntas relacionadas con comportamiento inapropiado; ser poco cooperativo, agresivo, abusivo, irritable, no preocuparse por uno mismo mostrando apatía, incapaz de ayudar a otros que lo necesitan (escasa capacidad empática); dificultades para pensar antes de actuar o tomar una decisión; apostar y tomar riesgos al hacerlo.

En síntesis: los pacientes TLP tenía déficits similares a los de los pacientes con lesiones de la corteza OFC y diferentes a los de los pacientes con lesiones fuera de la corteza OFC. Una

implicación de este hallazgo es que algunas de las características principales del TLP, en particular la conducta impulsiva, son similares a los efectos del daño de la OFC, sugiriendo que la disfunción de la corteza OFC puede contribuir a algunos de los déficits en el TLP. De todas maneras, es necesario tener en cuenta que estas anomalías en la estructura de CPF no parecen ser específicas del TLP, pueden estar presentes en el ASPD (Blair, 2004). La tabla 1 resume el estado actual de las alteraciones estructurales y funcionales en TLP.

### El procesamiento de las emociones negativas en el TLP

Ruocco *et al.* (2013) hallaron que se observa **menor actividad de la Amyg** en el TLP en situaciones experimentales que inducen emociones negativas. Estos datos coinciden con una reducción aproximada del 13% del volumen en ambas Amyg. Los modelos experimentales que investigan mediante resonancia magnética funcional (fMRI) la inestabilidad emocional y las emociones negativas encuentran dos sistemas disfuncionales: 1) mayor activación de regiones de la IA y corteza cíngular posterior (CCP); giro temporal superior y cerebelo 2) menor actividad de circuitos que conectan la Amyg y la corteza subgenual del cíngulo con la CPF, esta combinación puede ser percibida subjetivamente como un exceso de emociones negativas. Los pacientes TLP activan en mayor medida respecto del grupo control de individuos sanos otras regiones como la ACC dorsal, la región medial y dorsal de la DLPFC, el giro temporal superior y el cerebelo. **Este patrón de activación puede sugerir que los TLP activan redes neuronales más amplias y difusas en el procesamiento de emociones negativas respecto del control.**

La ínsula es una región bien conocida en el procesamiento tanto de emociones negativas, como el disgusto, y positivas, como la alegría, particularmente la ínsula anterior (IA) procesa el paso del tiempo y la apreciación subjetiva del sí mismo (Craig, 2015). Esta región tiene aferencias importantes: la ACC, la corteza temporal superior y la Amyg que se presentan hipoactivas en el TLP. Craig, uno de los investigadores más importantes acerca de la fisiología de la ínsula, sintetiza el procesamiento emocional en TLP: IQ (ínsula izquierda), conducta de relajación, de enfoque (apetitivo) y emociones orientadas a relaciones grupales (afiliativas y apego); ID (ínsula derecha), activación, conducta evitativa y predominio de emociones destinadas a la supervivencia.

Craig señala que la IQ se activa predominantemente mientras se escucha la música favorita; una nota fuera de tiempo en una melodía infantil conocida; mientras se mira una imagen de un bebé, se escuchan voces felices, y mientras se hace o se ve una sonrisa, debemos tener en cuenta que algunos de estos, pero no todos, son estados promotores de tranquilización, deficientes en las memorias de los pacientes TLP. En síntesis, la región de la ínsula resulta una estructura clave para regular las emociones y su disfunción explicaría el componente neurobiológico de la desregulación afectiva y el predominio de afectos negativos en el TLP.

La región subgenual de la ACC (BA25) hipoactiva en el TLP conforma junto con la Amyg, la ACC media y posterior una red de procesamiento de la experiencia, de la evaluación y la expresión de emociones filogenéticamente antiguo que opera en forma automática desde la región subcortical, como ya se

mencionó, se muestra disfuncional en el TLP promoviendo **la emergencia** de emociones negativas tan características.

Respecto de las investigaciones sobre la actividad de la Amyg, algunas no parecen tener en cuenta que esta se activa en toda la gama de emociones tanto negativas como positivas (Buchanan *et al.*, 2002; Craig, 2015; Etkin *et al.*, 2015; Morris *et al.*, 1998). El bajo número de pacientes TLP que fueron evaluados, algunos de ellos inclusive recibían tratamiento farmacológico, no permite a mi criterio fundamentar una disfunción de los núcleos de la Amyg que sea específica para el TLP, no encontrándose unanimidad para considerarla como un endofenotipo que se traduce clínicamente en afectos negativos como ansiedad, pánico y agresión (Donegan *et al.*, 2003) (Figura 3).

### Especialidad conductual del TLP: nivel molecular y neuroanatómico de la conducta de automutilación

Aproximadamente entre 50-75% de los TLP, padecen conductas impulsivas de autoagresión (SMS por sus siglas en inglés), este comportamiento es motivo frecuente de ingresos a la sala de emergencia, hospitalizaciones; morbilidad y mortalidad prematuras. Resulta interesante señalar que SMS puede tener correlación alta con historia de abuso sexual. Detallé más arriba el nivel neuroanatómico y de conectividad funcional que liga la historia adversa temprana con mayores conductas impulsivas por disfunción córtico-límbica (París, 2005).

Clínicamente, la conducta SMS presente en el TLP puede tener los siguientes propósitos:

- 1) Reducción de un estado emocional negativo (en forma no adaptada).
- 2) Finalización de un estado disociativo displacentero durante el cual el paciente se siente extraño y necesita concretamente sentir dolor para salir de ese estado (paradójicamente ciertos estudios señalan menor sensibilidad al dolor durante episodios de SMS).
- 3) Pedido fallido de ayuda frente a estados emocionales difíciles de tolerar.
- 4) Una forma poco simbolizada de autopunición debido a sentimientos distorsionados de maldad y baja autoestima.

Esta forma de impulsividad usual en un subgrupo de individuos TLP puede estar asociada con disfunción frontal e involucrar la conectividad entre el lóbulo frontal y la Amyg (Reitz *et al.*, 2015). Las conductas de automutilación en pacientes TLP se encuentran incluidas dentro de la dimensión agresión/impulsión solo que en esta situación están autodirigidas. Los siguientes sistemas participan en SMS.

a) Sistema serotoninérgico: los estudios químicos de la agresión impulsiva en TLP sugieren anormalidades en el sistema 5-HT. Estudios mediante PET en reposo utilizando 18-fluoro-11 desoxiglucosa encontraron hipometabolismo en OFC y ACC en sujetos TLP, que permitió comprobar que la agresión se correlacionó negativamente con el metabolismo OFC en reposo (De la Fuente *et al.*, 1997; Goyer *et al.*, 1994; Soloff *et al.*, 2003). En un paradigma de agresión-provocación, las personas con TLP y agresión impulsiva fueron significativamente más agresivas que los controles sanos y mostraron aumento de las tasas metabólicas de glucosa en el OFC y la Amyg, en contraste con controles sanos que redujeron las tasas meta-

bólicas de glucosa.

Las personas con TLP tenían tasas metabólicas reducidas de glucosa en el ACC, MPFC y DLPFC en relación con los controles (Terbatz van Elst *et al.*, 2003), y estudios que usan fenfluramina como prueba de desafío de liberación de 5-HT también encontraron una respuesta de 5-HT atenuada en el OFC y CCA.

b) Otros sistemas implicados: además de la 5-HT, otros neurotransmisores, incluida DA, NE, AVP y oxitocina (OX) desempeñen probablemente un papel en la agresión e interacción con el sistema 5-HT, que cumple una función inhibitoria. La DA intervendría como facilitadora del comportamiento impulsivo (Coccaro *et al.*, 1989).

c) Sistema opioide: también se ha sugerido que conductas poco adaptadas que son comunes en TLP, como esfuerzos para evitar el abandono, los contactos sexuales frecuentes y arriesgados, la búsqueda de atención y comportamiento autodestructivo no suicida, particularmente el SMS, puedan representar una forma de liberación de opiáceos endógenos para compensar un déficit de opiáceos y generar una sensación de tranquilidad y bienestar transitoria (New *et al.*, 2007; Stanley *et al.*, 2010).

La imagen del tensor de difusión (DTI) es una técnica de MRI que mide la magnitud y la dirección de la difusión del agua en el tejido cerebral. Los datos de DTI se pueden visualizar en una variedad de formas, incluidos los mapas bidimensionales de parámetros escalares: a) traza (una medida de la magnitud de difusión de agua en cada imagen de vóxel); y b) anisotropía fraccional (FA) (una medida de cómo la difusión del agua de cada vóxel es restringida direccionalmente).

Típicamente, en regiones de integridad comprometida de la sustancia blanca, los valores de traza son más altos y los valores de FA son más bajos presumiblemente debido a la degeneración axonal. Ya que los circuitos cerebrales frontales, particularmente los de la OFC, son importantes en la regulación del comportamiento, Stanley *et al.* (2018) consideran que los individuos TLP, que muestran SMS, tendrían mayor desinte-

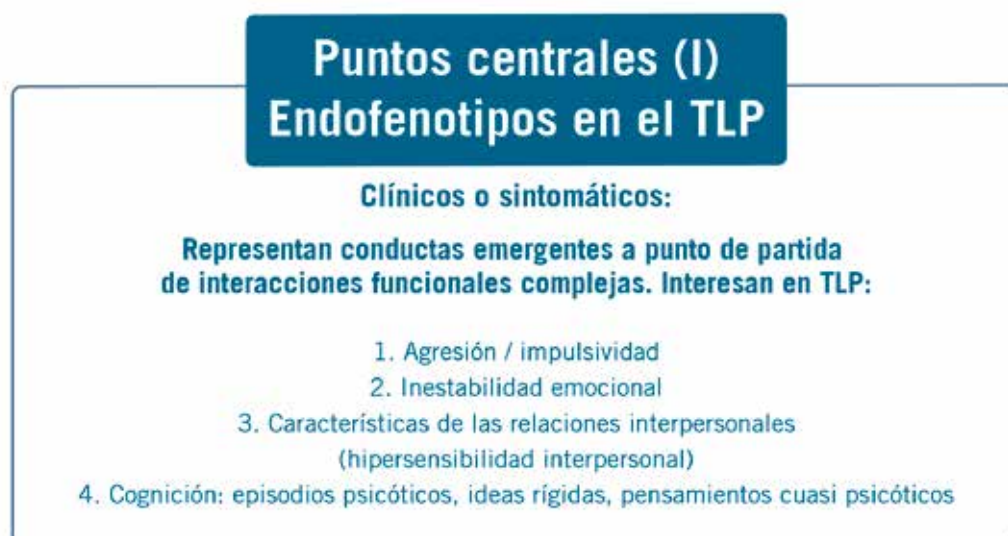
gración de la sustancia blanca (es decir, aumento de trazas y disminución de FA) en las regiones frontales inferiores, pero no en las regiones posteriores, en comparación con un grupo control sano. Los autores consideran que la integridad de la sustancia blanca anterior medida por traza y FA estaría correlacionada con las funciones ejecutivas. Los hallazgos de compromiso de la microestructura de la sustancia blanca en las regiones frontales inferiores son consistentes con los resultados informados en otros comportamientos impulsivos y **con la hipótesis de disfunción inferior los circuitos cerebrales frontales que subyacen a los comportamientos agresivos/impulsivos.**

Los hallazgos de DTI de microestructura frontal inferior comprometida pueden explicar por qué ciertas terapias y fármacos han demostrado eficacia parcial para este tipo de conductas en pacientes TLP. Las psicoterapias que mejoran la autorregulación emocional pueden contrarrestar los déficits posibles en regiones frontales. Del mismo modo, drogas que aumentan la inhibición (IRSS anticonvulsivantes como el ácido valproico y la carbamazepina, por nombrar solo algunos ejemplos), posiblemente a través de la acción en la PFC y límbica, pueden reducir el comportamiento autoagresivo en el TLP, teniendo en cuenta en un modelo de procesamiento sistémico *top-down* (Cohen, 2005, 2010; Inghenhoven *et al.*, 2010; Stoffers *et al.*, 2010).

En resumen: más allá de las limitaciones de los estudios, muestra pequeña, ausencia de un grupo impulsivo sin automutilación, comorbilidades, y pacientes que recibían medicación, el estudio de Grant *et al.* (2007) demostró una disminución significativa de la sustancia blanca, compromiso de la integridad microestructural en regiones cerebrales frontales en mujeres TLP con predominio de conducta desorganizada y autoagresiva.

Respecto de la reducción de la reactividad al estrés y el dolor, investigaciones de Reitz *et al.* (2017) y Niedtfield *et al.* (2012) encontraron que un grupo de pacientes a los cuales se los incluyó en un paradigma de dolor con una pequeña incisión, demostraron que el dolor experimentado se correlaciona-

Figura 3



ba con disminución de la actividad de la Amyg y regulación de la conectividad Amyg-giro frontal inferior medido por técnicas de imágenes funcionales. Este estudio apoya la hipótesis de la automutilación como una forma potencialmente peligrosa para reducir estados emocionales intensos y regular la respuesta al estrés **“desconectando” la actividad cortical frontal respecto de la actividad límbica**. Tal vez esta conducta sea la única a la que puedan recurrir cierto grupo de pacientes TLP, en especial aquellos que no se encuentran en tratamiento o se involucran en relaciones interpersonales muy inestables.

#### Nivel de procesamiento de las relaciones interpersonales

Resulta difícil aislar el constructo relaciones interpersonales sin tener en cuenta las otras dimensiones del TLP, por ejemplo, la inestabilidad afectiva puede conducir a dificultades en las relaciones interpersonales y mediante una suerte de círculo de retroalimentación, estas pueden incidir en las manifestaciones emocionales propias del TLP. El modelo de propiedades emergentes considera la interacción de niveles que originan el *output* final. Solo con el propósito de analizar en profundidad las manifestaciones del TLP los niveles pueden aislarse y luego considerarse un modelo final (Cohen, 2010; Fonagy *et al.*, 2008).

Sin embargo, la teoría del apego introduce un nivel neurobiológico con expresión clínica: relaciones interpersonales que oscilan entre el acercamiento y la necesidad de distancia emocional, tratado en la bibliografía como el dilema “aproximación-temor”, “miedo-necesidad” (Bakermans-Kranenburg *et al.*, 2008; Hobson *et al.*, 2009; Stanley *et al.*, 2018). Recordemos otras fuentes de dificultades originadas por experiencias sostenidas de falta de reconocimiento emocional durante la infancia en la relación con los cuidadores, experiencias adversas tempranas ya señaladas, sumadas a factores temperamentales que pueden erosionar aún más la formación de la identidad y el sentido de sí mismo, marcas centrales del TLP.

Paul McLean (citado por Eisenberger, 2012) escribió que el sentido de separación es una condición altamente penosa para los mamíferos. No resulta extraño que las experiencias de rechazo social, exclusión y ruptura de relaciones entre

otras situaciones adversas se manifiesten como dolor mental (emociones negativas) y que estas compartan los mismos circuitos de procesamiento de dolor por daño tisular (Eisenberger, 2012). La especie humana nace y crece en un contexto de fuerte interdependencia de los lazos sociales, desde los primeros días con los cuidadores hasta el momento de la propia muerte (Bowlby, 1989), los lazos sociales resultan fundamentales para la supervivencia inicial y nuestra especie requiere durante más tiempo de los vínculos sociales.

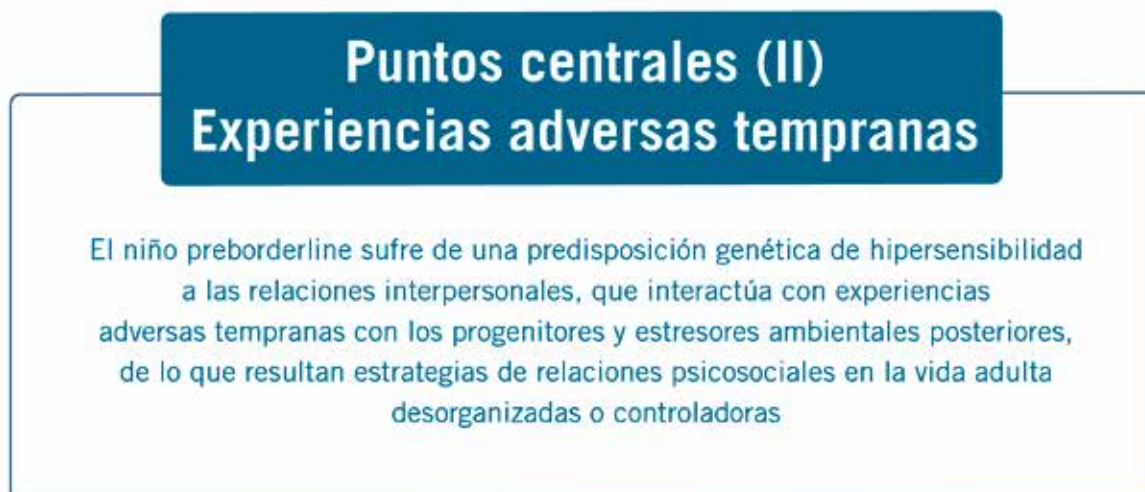
#### Procesamiento del “dolor social” por exclusión

La experiencia de dolor físico tiene dos componentes de procesamiento: sensorial y afectivo, el sensorial se representa en la corteza somatosensorial primaria y secundaria (S1 y S2, respectivamente), mientras que el segundo tiene representación en la ínsula anterior (IA), ínsula posterior (IP) y corteza anterior cíngulada dorsal (ACCd).

Existen suficientes evidencias de la acción de los opiáceos como moléculas analgésicas endógenas, se considera también que intervienen en el distrés de separación en especies de mamíferos incluida nuestra especie. Los opiáceos fueron investigados en paradigmas de separación, se observó que se encuentran relacionados con las **vocalizaciones de separación**, esto equivale a una frecuencia de sonido emitida por la cría frente a la separación respecto del cuidador primario, la función de las mismas es facilitar la reunión con el cuidador. En muchas especies, dosis bajas no sedativas de morfina disminuyen las vocalizaciones de separación, frente a la separación materna, mientras que el antagonista opioide naltrexona las aumenta (Panksepp, 2004). Estas evidencias se comprueban experimentalmente, las especies de ratones con disminución de receptores opioides tipo M1 (OPRM1) mostraron déficit importante en las conductas de apego, incluyendo las mencionadas vocalizaciones. Las investigaciones consideran que el déficit opioide se correlaciona con menores experiencias de recompensa asociadas con la interacción materna (Panksepp *et al.*, 1978).

Con base en estos hallazgos, los investigadores consideran que el sistema de analgesia opioide fue cooptado por la evolu-

Figura 4



ción hacia el sistema de procesamiento del dolor tisular para mantener la conducta de apego inicial, manifestar estrés frente a las separaciones y alivio en las reuniones con el cuidador primario (Eisenberger, 2012).

Si se tienen en cuenta estas investigaciones, podemos considerar una potencial situación adictiva en pacientes TLP: no poder renunciar a ciertos vínculos por más que estos sean inestables y agresivos, ya que la ansiedad frente al abandono-rechazo-separación, desencadena emociones negativas y experiencias penosas como aquellas que pueden presentarse frente a un fenómeno de abstinencia a opioides (Cohen, 2011; Eisenberger, 2012).

### Sustrato neuronal del “dolor social”

Aunque percibimos el dolor como una experiencia displacentera unificada, los investigadores disocian el dolor en un componente sensorial que abarca la cualidad (por ejemplo, un dolor quemante); localización; intensidad (el valor objetivo de la experiencia de dolor); y un componente afectivo, asociado a la experiencia subjetiva de displacer (Treede *et al.*, 1999). Resulta interesante mencionar que las investigaciones relacionan el componente afectivo del procesamiento del dolor con el dolor social frente a la separación, concluyendo que este componente emocional puede prevenir el peligro del daño social, la experiencia de dolor puede emerger en ausencia del componente sensorial, procesándose como dolor social frente a diversas experiencias traumáticas y de separación.

El componente afectivo del dolor se representa en la región ACCd (Brodman 24 y 32); IA e IP, regiones ricas en receptores OPRM1. Los pacientes a los cuales se les efectuó cingulotomía por dolor crónico intratable, refirieron la presencia de la sensación de dolor, pero expresaban que ya no se sentían “molestos” por dicha experiencia (Ballantine *et al.*, 1987). Las lesiones en la ínsula (región disfuncional comprobada en algunos pacientes TLP) producen un resultado similar a la cingulotomía, denominada **asimbolia para el dolor**, el dolor es

percibido, pero no produce sufrimiento (Berthier *et al.*, 1988).

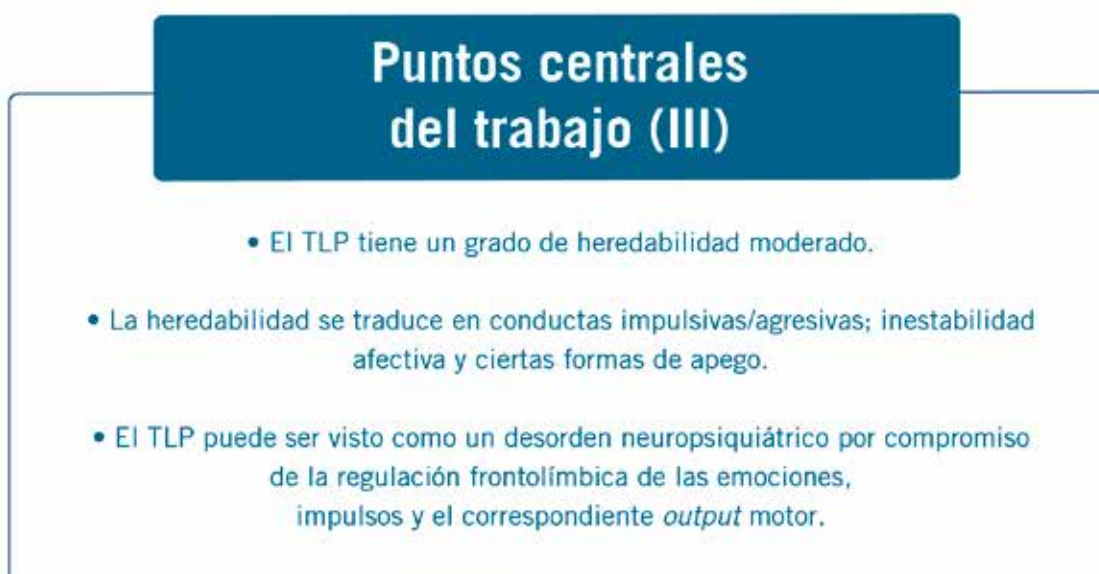
La mayoría de los estudios del dolor afectivo (social) en humanos, proviene de estudios por imágenes ya que resulta difícil encontrar actualmente individuos que hayan sufrido cingulotomía o lesiones en ACCd. El paradigma del *cyberball* (un juego virtual que puede generar inclusión o exclusión de los participantes en base al comportamiento de los jugadores al compartir el juego o negarse a hacerlo) ha sido empleado para evaluar el dolor relacionado con la exclusión social. En respuesta a esta, los participantes muestran mayor actividad en las regiones ACCd y AI. La relación resulta positiva, a mayor exclusión mayor actividad en ACCd y/o AI. Por otra parte, se encontró mayor actividad neuronal en ACCd y manifestaciones clínicas de mayor sensibilidad al rechazo social algunas de las cuales resultan frecuentes en TLP: baja autoestima, apego subtipo ansioso y tendencia diaria a sentirse socialmente desconectado (Eisenberger, 2011). De la misma manera, factores asociados a la percepción de baja aceptación social como **apego evitativo** se correlacionaron **con menor actividad** en ACCd y AI.

Otros estudios se enfocaron en situaciones de rechazo más personales y con mayor carga emocional, por ejemplo, la ruptura de una relación amorosa (Fisher *et al.*, 2010). Encontraron que los participantes del estudio que recientemente habían finalizado una relación romántica sin que haya sido su propia decisión, mostraron mayor actividad en ACCd y AI cuando se les mostró fotos de sus exparejas y se los indujo a pensar acerca de esas experiencias de rechazo.

### Nivel estructural

Las **estructuras** neuroanatómicas que intervienen en los procesos de decodificación de las relaciones sociales son aquellas que pueden encontrarse modificadas en TLP, aunque los estudios de neuroimágenes resultan contradictorios, la disminución del volumen del hipocampo y la Amyg es un hallazgo

Figura 5



frecuente en pacientes TLP y antecedentes traumáticos debido a experiencias adversas tempranas originando un fenotipo TLP+PTSD (Donegan *et al.*, 2003; Mehta *et al.*, 2009).

Terbatz van Elst *et al.* (2003) señalan un patrón de compromiso estructural córtico-límbico en TLP: disminución del volumen de la Amyg, hipocampo; OFC y CCA derecha. Nuevamente como ocurre en las otras dimensiones del TLP, el número bajo de pacientes estudiados (N=6) no permite, a mi criterio, generalizar los resultados obtenidos. Por otra parte, Vollm *et al.* (2009) encontraron en pacientes masculinos mediante estudios de morfometría vóxel, reducción de la sustancia gris en TLP a nivel frontal, parietal y temporal correlacionada con impulsividad.

### Nivel funcional

Las relaciones interpersonales características de la población TLP fue estudiada empíricamente mediante el correlato en las imágenes en base a paradigmas de imaginación de situaciones de abandono, relatos de recuerdos traumáticos, exclusión social y guiones de memorias traumáticas y de abandono. La diferenciación del sí mismo, respecto de los otros, se correlacionó con la disfunción de los circuitos frontoparietales y el modelo de procesamiento por *default* (DMN). Los pacientes TLP mostraron mayor activación en el sulcus temporal superior (STS, un área relacionada con el procesamiento de la teoría de la mente) y menor actividad en la región parahipocampal derecha respecto del grupo control (Buchheim *et al.*, 2008). El grado de confianza y empatía que pueden presentar los TLP fue investigado en un paradigma de juego, inversión de dinero/devolución, los TLP mostraron una tendencia a menor valor de devolución del propio dinero, respecto del grupo control, esta situación de baja cooperatividad relacionada con la devolución de dinero, se correlacionó con mayor actividad en la ínsula, el egoísmo parece tener una representación cerebral, relacionada con el procesamiento afectivo, algunos TLP consideran que deben recibir más y dar menos, respecto del grupo control que activó la ínsula en forma lineal frente a la magnitud recibida-ofrecida (King Casas *et al.*, 2008).

### Nivel neuroquímico

El sistema opioide, OT, arginina vasopresina y dopaminérgico se encuentran relacionados con la conducta de apego, cuidados maternos, elección de pareja, empatía y formación de vínculos (Wallom *et al.*, 2018).

**Oxitocina.** La OT a nivel central promueve el inicio de conductas maternantes, se trata de una conducta filogenéticamente antigua base para la evolución, interviene en la formación de vínculos posteriores en la vida adulta y se encuentra relacionada con las conductas empáticas, las cuales derivan de sus efectos iniciales. La infusión intraventricular de un antagonista de los receptores a OT disminuye la formación de vínculos en ambos sexos en ratones de la pradera (Insel *et al.*, 2001; Wallom, 2018). Esta especie en la cual predominan vínculos duraderos y monógamos muestra una distribución de receptores a OT característica: Amyg; Nac; ACC y mPFC, áreas relacionadas con la recompensa, señaladas en este artículo en varios apartados, pero en especial como un sistema afectado por las EAE y el consumo de sustancias. Una inves-

tigación de Bucheim *et al.* encontró que una sola administración de OT vía intranasal mejoró parámetros de apego inseguro hacia formas más seguras de apego (Buchheim *et al.*, 2009).

**Vasopresina.** AVP es un péptido estructuralmente muy similar a OT (solo cambia un AA) conservado a lo largo de la filogenia y observado en especies anfibias, esencial para regular la conservación de agua y sales. Respecto de las conductas afiliativas, se relaciona con el marcado territorial basado en el olfato y la conducta agresiva (Albers, 2012; Wallom *et al.*, 2018). Los receptores AV1 se encuentran también ampliamente distribuidos en las áreas del así llamado cerebro social. La AV se relaciona con el procesamiento sensorial y el correspondiente *output* motor, pueden ser conductas sociales o agresivas. Las investigaciones señalan a la AVP como un péptido importante en las relaciones sociales y la agresión puesta al servicio del cuidado del territorio, de la pareja elegida para la reproducción y la recompensa. Ophir (2017) señala las acciones de AVP sobre la memoria y la ubicación espacial dentro de un contexto para facilitar la formación de vínculos sexuales con la finalidad de reproducción, las áreas involucradas corresponden al Nac y el área septal lateral. Resulta probable que mínimas variaciones en el DNA codificador para AVP se encuentren involucradas en las conductas monógamas y el grado de fidelidad.

Resulta interesante señalar que la concentración de OT en Nac guarda una relación directa contra la resistencia a EAE, las crías de ratones expuestas a estrés de aislamiento neonatal, demostraron en la edad adulta mayor grado de preferencia frente a extraños que respecto de la posible pareja de apareamiento (Wallom *et al.*, 2018).

**Dopamina.** La DA liberada en la vía mesolímbica desempeña un papel importante en la formación de vínculos del *partner* de preferencia en interacción con OT y AVP. La relación de apareamiento promueve mayor liberación de DA en NAc, la administración de un antagonista inespecífico que actúe a nivel de la vía mesolímbica, previene estas conductas. Por otra parte, la DA liberada parece actuar de manera diferente de acuerdo con el receptor estimulado, la activación de DR tipo D2 estimula la formación de vínculos de apego, mientras que la activación DR 1 la inhibe. La DA actuaría junto a la neurotransmisión opioide, especialmente el sistema opioide subtipo  $\mu$ . El nivel neuroquímico puede correlacionarse con aquello que se conoce acerca de la adicción a casi todas las sustancias de abuso: la liberación de DA en el circuito de procesamiento hedónico y de recompensa, generando el link con los vínculos adictivos que incluyen malos tratos, discordia y agresión tan frecuentes en la población TLP, señalado en DSM-5 bajo la forma rasgos de personalidad, sensibilidad al rechazo-abandono, excesivo miedo a la dependencia y frente a esta alternativa el aislamiento social temporario o permanente.

Por otra parte, el rasgo "hostilidad" identifica los sentimientos de enojo o ira persistentes, frecuentes en respuesta a cualquier evidencia menor de ser rechazado. Además, el funcionamiento de la personalidad límite se encuentra marcado por dificultades en las relaciones íntimas bajo la forma de relaciones inestables, intensas, conflictivas marcadas por desconfianza (apego inseguro); ansiedad y demanda frente a la posibilidad de abandono real o imaginado, las relaciones pueden tener una alternancia de dependencia (relaciones

poco diferenciadas) o aislamiento.

La inestabilidad afectiva del TLP y la frecuente emergencia de episodios o estados depresivos puede ser estudiada desde el nivel neuroquímico mediante una conducta emergente. Los animales de experimentación separados de sus compañeras muestran un estado paradigmático de depresión: mayor inmovilidad en el test de natación forzada, estrategias de afrontamiento pasivas, incremento del tamaño de las glándulas suprarrenales junto con activación del eje CRH/cortisol. Aquellos animales de experimentación separados de sus "hermanos" no muestran este estado depresivo inducido por la pérdida social. Las investigaciones de Wallom *et al.* señalan que el **abandono social incrementa la sensibilidad al dolor** en ratones de la pradera (especie esencialmente monógama). Esto se relaciona con lo mencionado más arriba acerca del dolor social por exclusión.

**El sistema opioide en el TLP. Comprobación empírica.** Se encontró en un grupo de TLP con conductas de automutilación, menor concentración de  $\beta$ -enorfina y met-enkefalina medidas en LCR, resulta posible también menor liberación de opioides a nivel del Nac, ACC, Amyg y OFC; por el contrario, los receptores tipo  $\mu$  se encuentran aumentados probablemente en forma compensatoria a la reducción de la liberación. Esta desregulación fue asociada a disforia, sentimiento de vacío y fallas en el autocuidado (Stanley *et al.*, 2010). Las conductas de automutilación, frecuentemente referidas como poco dolorosas por los pacientes TLP, las adicciones y los vínculos violentos, probablemente sean intentos fallidos a fin de lograr mayor liberación de opioides endógenos mediante una liberación fásica que provea una sensación de bienestar transitoria. Al respecto se han realizado algunos ensayos en TLP administrando naltrexona con resultados modestos (Siever *et al.*, 2010; Stanley *et al.*, 2010).

Estudios recientes, sugieren que los genes relacionados con la síntesis del receptor subtipo  $\mu$  se relacionan con apego patológico y TLP. Polimorfismo en ese receptor en humanos (OPRM1 A118G) y en Rhesus resultan en sustitución de aminoácidos en el extremo terminal N del receptor que favorece la afinidad por  $\beta$ -endorfina *in vitro* y mayor función *in vivo* (Zhang *et al.*, 2005).

El polimorfismo de otro receptor del gen que codifica para el OPRM1 (rs510769) se encuentra asociado a inestabilidad afectiva, este receptor se relaciona con variaciones en la activación de la corteza prefrontal en un paradigma de agresión evaluado mediante TEP, dos polimorfismos del receptor delta, se asocian a alteraciones en la identidad (Siever, 2010). Considero que estas hipótesis de base genética deben ser interpretadas con cuidado por dos razones fundamentales: a) bajo número de individuos evaluados y b) extrapolaciones directas de distintos niveles y constructos de análisis, considero que solamente la interacción GxE puede dar cuenta de la transición de anomalías genéticas y características centrales de la personalidad como la identidad y la coherencia del sí mismo junto con la autoestima (Gunderson *et al.*, 2008).

**Modelo de disfunción opioide en el TLP.** La hipótesis opioide del TLP considera un estado basal de menor liberación de opioides endógenos en áreas corticolímbicas, como se ha

señalado, esta disfunción podría tener origen genético debido a polimorfismos. La señal opioide deficiente se traduce clínicamente como disforia: los pacientes se "autoprocuran" dosis de opioides bajo la forma de adicciones o conductas impulsivas. Luego experimentan una suerte de abstinencia cuando descienden los niveles centrales de opioides, por lo tanto, se vuelve a comenzar el círculo vicioso adictivo. Frente a esta situación se ha pensado en la administración del antagonista/agonista parcial buprenorfina, droga que se comportaría como antagonista frente a la mayor liberación de opioides endógenos y como agonista en condiciones de baja señal.

## Conclusiones

Como ocurre con la clínica del TLP, la neurobiología investigada arroja resultados equívocos, no uniformes y algunas veces contradictorios. La estructura, la conexión y la funcionalidad del sistema límbico, en especial los núcleos de la Amyg y sus aferencias-eferencias hacia regiones de la PFC, parecen ser importantes en la transición de varios dominios clínicos del TLP. La conectividad poco integrada entre esas estructuras podría explicar la impulsividad, la inestabilidad afectiva, la disforia y el alto grado de ansiedad que experimentan los TLP (Figura 6, puntos centrales del trabajo III). Las relaciones interpersonales reflejan los dominios más importantes y son el motor de otras disfunciones en la conducta, las emociones y la cognición. El apego refleja un área de fecunda investigación desde el nivel molecular de la NT opioide y peptidérgica y las relaciones entre estos sistemas y la respuesta del eje de procesamiento del estrés mediado por cortisol/CRF. Los TLP resultan muy susceptibles a la desregulación del eje HPA. Modernamente este trastorno de la personalidad puede ser considerado una patología neuropsiquiátrica por disfunción anatómica y funcional de circuitos frontales-límbicos incluyendo el importante procesamiento en la ínsula.

Se destaca el papel de las diversas experiencias adversas tempranas, la desorganización cerebral que producen y el impacto en el sufrimiento de estos pacientes. Dichas experiencias afectan fuertemente y probablemente de por vida en la regulación del eje HPA crenado las condiciones moleculares y sistémicas para la mayor incidencia de trastornos afectivos y PTSD como puede observarse en el trastorno límite si no son tratados.

Resulta importante considerar el inicio temprano del TLP durante la adolescencia, período en el cual se puede intervenir con medidas de prevención. La adolescencia sería especialmente importante debido a la potencialidad del desarrollo cerebral y la mielinización en curso de las estructuras frontales. Si bien la bibliografía y las investigaciones en el terreno neurobiológico van en constante aumento, no hay por el momento una terapéutica farmacológica efectiva y tampoco drogas de elección. El camino de las psicoterapias resulta promisorio al igual que la especulación acerca de posibles cambios neurobiológicos inducidos por esta. Finalmente, el TLP es un claro ejemplo para la Psiquiatría del siglo XXI, es decir todo el campo de estudio de la relación GxE, procesamiento en niveles con conductas emergentes posibles de ser tratadas por intervenciones psicosociales que actúan de forma inversa desde el nivel social al nivel molecular.

**Tabla 2**

**Resumen de los cambios funcionales y estructurales en TLP**

Hallazgos	Métodos	Referencias
No se hallaron cambios en la proporción del ventrículo cerebral.	TAC	Lucas <i>et al.</i> , 1989
Reducción marginalmente significativa en el volumen total del lóbulo frontal en TLP.	MRI	Lyo, 1988
No se encontraron diferencias significativas en el volumen de la amígdala en TLP vs. grupo control.	Volumetría basada en MRI relacionada a TEPT	Bremner <i>et al.</i> , 1997 De Bellis <i>et al.</i> , 1999 Gilberston <i>et al.</i> , 2002 Gurvitis <i>et al.</i> , 1996
En TLP se halló un 16% de reducción volumétrica del hipocampo. 8% de reducción volumétrica de la amígdala.	MRI	Driesen <i>et al.</i> , 2000
En TLP vs. grupo control se halló un volumen de hipocampo menor en 20.5% de los pacientes. Reducción de la amígdala, en 24% de los pacientes. También una reducción altamente significativa en la OFC y de la ACC.	MRI	Tebartz van Elst <i>et al.</i> , 2003
Reducción del 13% en el hipocampo en TLP. Reducción del 21% en la amígdala en TLP. Volúmenes significativamente menores del hipocampo derecho e izquierdo en TLP con abuso infantil. Aumento significativo del volumen del putamen derecho e izquierdo en TLP con abuso infantil. Se concluye que las experiencias traumáticas tempranas pueden tener un rol importante en la reducción del hipocampo.	MRI	Schmahl <i>et al.</i> , 2003a
Reducción volumétrica no significativa del hipocampo en TLP. Reducción significativa en los volúmenes del hipocampo derecho e izquierdo en TLP con historia de abuso infantil. Aumento significativo del volumen del putamen derecho e izquierdo en TLP con historia de abuso infantil. Diferencia significativa en el volumen del hipocampo en TLP con abuso infantil. No hubo diferencias significativas en los volúmenes del hipocampo en TLP sin abuso infantil. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos para caudado, amígdala, lóbulos temporales, DLPFC y volumen total cerebral.	Volumetría basada en MRI	Brambilla <i>et al.</i> , 2004
19% de reducción significativa de la concentración de NAA en la DLPFC. Esto sugiere integridad neuronal en este área del cerebro.	Espectroscopia por MRI	Tebartz van Elst <i>et al.</i> , 2001
Metabolismo reducido en la PFC bilateral superior. Metabolismo aumentado en las áreas laterales prefrontales derecha e izquierda.	Tomografía por emisión de positrones con desoxi-glucosa (FDG-PET)	Goyer <i>et al.</i> , 1994
Metabolismo disminuido en áreas premotoras y en la DLPFC, partes de la ACC (BA 25), tálamo, caudado y núcleo lenticular.	FDG-PET	De la Fuente <i>et al.</i> , 1997
En TLP con impulsividad, metabolismo disminuido solo en PFOC, bilateral, (BA 9, 10 y 11).	FDG-PET	Soloff <i>et al.</i> , 2003
Gluco-metabolismo en ACC, giro frontal superior bilateral, giro frontal inferior derecho y la parte opercular del giro pre-central derecho. Metabolismo disminuido en el cuneo izquierdo e hipocampo izquierdo.	FDG-PET Mapeo estadístico paramétrico	Juengling <i>et al.</i> , 2003
Respuesta hormonal anormal a la fenfluramina que aumenta la actividad 5-HT en TLP.	Estudios metabólicos y farmacológicos	Coccaro <i>et al.</i> , 1989
Respuesta metabólica reducida en la región frontal medial, en el giro superior derecho, medio e izquierdo, OPFC lateral izquierda y en la PFCDL. Lo cual puede ser relacionado a una reducción en la modulación 5-HT de las regiones inhibitorias importantes en el control del impulso y la agresión.	FDG-PET + Fenfluramina	Coccaro <i>et al.</i> , 1996
Reducción del metabolismo en respuesta a la fenfluramina en la PFC derecha, PFC media y OPFC, en el giro superior temporal izquierdo y medio, en el lóbulo parietal izquierdo y en el cuerpo caudado izquierdo. Existen diferencias basales en varias áreas de la PFC, y reducción del metabolismo en el lóbulo frontal anterior derecho. En las BA 10 y 11 bilaterales, y en la ínsula derecha.	FDG-PET Desafío con fenfluramina	Soloff <i>et al.</i> , 2000

Hallazgos	Métodos	Referencias
En sujetos impulsivo-agresivos, no se halló activación en la corteza orbital anteromedial. El giro cingulado anterior fue desactivado. El giro cingulado posterior se mostró activado.	PET en respuesta a m-CPP	New <i>et al.</i> , 2002
En pacientes masculinos, TLP impulsivo-agresivos, se encontró una actividad reducida en la PFC y en el giro cingulado izquierdo.	Desafío m CPP + fenfluramina	New <i>et al.</i> , 2003
Los pacientes TLP impulsivo-agresivos mostraron una normalización de la actividad de la PFC disfuncional con el tratamiento con IRSS (fluoxetina 20 mg/día).	Desafío m CPP + fenfluramina	New <i>et al.</i> , 2004
Los hombres TLP mostraron una disminución significativa en la captación de $\alpha$ -[(11) C] MTrp en sitios córticoestriados, incluyendo el giro frontal medio, el giro cingulado anterior, giro superior temporal y cuerpo estriado. Las mujeres TLP mostraron una disminución significativa en la captación de $\alpha$ -[(11) C] MTrp en menos regiones. Tanto en hombres como en mujeres se observaron correlaciones negativas con puntajes de impulsividad en el giro cingulado anterior, giro frontal medial, giro temporal y estriado.	PET con $\alpha$ -[(11) C] MTrp	Leyton <i>et al.</i> , 2001
El TLP ha sugerido ser un espectro de trastornos asociados a estrés, junto con la depresión, el TEPT y los trastornos disociativos. La reactividad a estresores y a recuerdos estresantes que parecieran subyacer en la desregulación emocional del TLP.	Desafío emocional	Bremner, 2002
Aumento de actividad en la amígdala en TLP.	FMRI + Imágenes emocionales negativas estandarizadas (Interpersonal Affective Picture System -IAPS)	Herpertz <i>et al.</i> , 2001
En pacientes TLP con TEPT se observó una hiperreactividad de la amígdala lateralizada izquierda. En pacientes TLP con TEPT, una desactivación en la CC en respuesta a expresiones faciales de miedo. En pacientes TLP sin TEPT se observó un patrón opuesto de desactivación en la corteza prefrontal fronto-polar (BA 10).	FMRI + Imágenes estandarizadas de expresiones faciales que muestran una emoción específica	Donegan <i>et al.</i> , 2003
En TEPT + TLP se observó una hiperreactividad de la amígdala lateral izquierda. Y una activación cingulada reducida.	FMRI + Imágenes estandarizadas de facies que expresan una emoción específica	Rauch <i>et al.</i> , 2000
En pacientes TEPT con abuso infantil se ha demostrado anomalías en las áreas cerebrales PF, con disfunción de la activación del cíngulo anterior.	Escritos autobiográficos + Neuroimágenes	Shin <i>et al.</i> , 1999 Bremner <i>et al.</i> , 1999
En pacientes TEPT se halló función disminuida en la MPFC, en el ACC y en el tálamo.	Provocación de síntomas guiada por escritos + FMRI	Lanius <i>et al.</i> , 2001, 2003
En TLP, hallazgos similares a los de Lanius <i>et al.</i> , 2001, 2003 en TEPT. Las memorias de abuso fueron asociadas con aumento en el flujo sanguíneo en la DLPFC derecha. Disminución del flujo sanguíneo en el giro DLPFC izquierdo en mujeres sin TLP. Aumento del flujo sanguíneo en el cíngulo anterior derecho y en la OPFC izquierda, en mujeres sin TLP. En mujeres con TLP no hubo activación del giro cingulado anterior y de la OPFC. No se observaron diferencias en el flujo sanguíneo en el giro prefrontal dorso-lateral en mujeres con TLP.	Escritos personalizados sobre abuso infantil	Schmahl <i>et al.</i> , 2004
Los recuerdos de abandono fueron asociados con mayores aumentos en el flujo sanguíneo en la PFCDL bilateral (giro medio frontal, BA 9 y 10), y en el cuneus derecho (BA 9) en mujeres TLP vs. mujeres no TLP. Los recuerdos de abandono se asociaron con un mayor descenso de la actividad del área cingulada derecha (BA 24 y 32) en mujeres TLP vs. mujeres no TLP. También se observó una mayor disminución en el flujo sanguíneo en la corteza temporal izquierda y en la corteza de asociación visual izquierda, en mujeres TLP.	Escritos autobiográficos para medir los efectos de los recuerdos de situaciones de abandono	Schmahl <i>et al.</i> , 2003b

Hallazgos	Métodos	Referencias
Los pacientes TLP sin TEPT mostraron una amplia activación de la OPFC en ambos hemisferios. Los pacientes TLP con TEPT mostraron solo una activación menor de la OPFC derecha más que de la izquierda. En cambio, hubo una mayor activación del lóbulo temporal anterior derecho, incluyendo el giro para-hipocámpico y la amígdala.	Recuerdos traumáticos vs. recuerdos aversivos pero no traumáticos	Driessen <i>et al.</i> , 2004
Existen correlatos neuroanatómicos de procesamiento del dolor que demuestran que las alteraciones en la percepción y el procesamiento del mismo, características del TLP, subyacen a los comportamientos autoagresivos de estos pacientes.	Estudios por neuroimágenes	Peyron <i>et al.</i> , 2000
Se han identificado dos caminos anatómicos diferentes por su proyección a través del núcleo talámico: un circuito sensorio-discriminativo "lateral" que se proyecta desde el núcleo talámico lateral hacia la corteza somato-sensitiva primaria y secundaria; y un circuito afectivo-motivacional "medial" que se proyecta desde el núcleo talámico medial hacia la ínsula y la ACC.	Estudios por neuroimágenes	Treede <i>et al.</i> , 1999
La DLPFC pareciera tener una participación importante en la función de control del dolor.	Neuroimágenes	Lorenz <i>et al.</i> , 2003
En comparación a sujetos normales, los pacientes TLP mostraron un patrón específico de respuestas corticales al dolor, caracterizado por una menor activación en la corteza parietal anterior, y una mayor activación en la DLPFC. En pacientes TLP se observó una fuerte desactivación en la ACC perigenual. Este patrón de actividad neuronal puede estar relacionado a la respuesta al dolor en pacientes TLP.	FMRI + estímulos de calor dolorosos	Schmahl <i>et al.</i> , 2003
Disminución de SG y volumen de la amígdala del hipocampo.	BVM n=60 TLP vs n=controles sanos	KrauzeUts <i>et al.</i> , 2014
Disminución del volumen del hipocampo. Aumento de SG en hipotálamo correlacionado con historia de abuso en TLP.	DARTEL BVM n= 30 TLP vs controles sanos	Khulmann <i>et al.</i> , 2013
Disminución del volumen de la cola del hipocampo izq. y der.	BVM	O'Neill <i>et al.</i> , 2013, 2014
Reducción de SG y aumento de SB en ACC.	BVM	Goodman <i>et al.</i> , 2011
Reducción de la conectividad a nivel frontal.	DTI	Rusch <i>et al.</i> , 2010
Daño significativo en SB a nivel de CC y pérdida de fascículos de SB a nivel PFC bilateral.	Neuroanatomía computacional	Carrasaco <i>et al.</i> , 2012; Sato <i>et al.</i> , 2012
Reducción del volumen de OFC, ACC rostral, DLPFC y giro temporal superior izq. en adolescentes TLP comparado con grupo control de adolescentes sanos.	VBM	Brunner <i>et al.</i> , 2010; Takahashi <i>et al.</i> , 2010; Walterfang <i>et al.</i> , 2010
Reducción de la anisotropía fraccional en el fascículo longitudinal anterior, fascículo uncinado y región occipitofrontal.	DTI	New <i>et al.</i> , 2013
Adolescentes TLP, disminución de la anisotropía fraccional en el fórnix; alteraciones en SB en las interconexiones de corteza heteromodales y alteraciones en las conexiones entre el tálamo e hipocampo.	DTI	Maier-Hein <i>et al.</i> , 2013
↓ RSFC lóbulo parietal inferior izq. y áreas frontoparietales que intervienen en funciones ejecutivas. ↑ RSFC en polo frontotemporal izq. e ínsula izq. La hiperconectividad puede indicar reacciones emocionales intensas y desregulación afectiva.	fMRI	Wolf <i>et al.</i> , 2011
RSFC anómala en modo <i>default</i> , en la red ejecutiva central y en la red de saliencia, <i>shift</i> de la red ejecutiva a la de saliencia. Puede correlacionarse con desregulación afectiva.	fMRI	Doll <i>et al.</i>
La inducción con imágenes que evocaban tristeza demostró en BPD ↓ sistema opioide endógeno en accumbens izq., hipotálamo, hipocampo der.	PET	Prossing <i>et al.</i> , 2010
Desacople entre estructuras paralímbicas y frontales en BA8 y BA9, en TLP que recibían estímulo doloroso en asociación con imágenes que inducían activación. Indicarían una modulación del dolor en el procesamiento afectivo.	BVM	Nietfeld <i>et al.</i> , 2013
↓ conectividad entre CCP y DLPFC cuando fueron expuestos a temperaturas elevadas (↓ umbral dolor) ↓ de la integración entre corteza retrosplenial izq., giro temporal inferior derecho y giro frontal superior derecho. Se correlacionaría con ↓ del umbral al dolor y facilitación de conductas de automutilación.	¿	Kluetsch <i>et al.</i> , 2012
↓ flujo sanguíneo en mOPFC, ↑ metabolismo en OFC bilateral. Correlación con impulsividad.	RMI	Wolf <i>et al.</i> , 2012

Hallazgos	Métodos	Referencias
Los pacientes TLP demostraron significativamente más errores “impulsivos” de comisión y omisión en la prueba “No Go negativo” asociada con una activación disminuida en mOFC y ACC subgenual. Activación en el cuerpo estriado ventral y amígdala extendida durante la condición negativa de “No go” correlacionado con estados emocionales autoinformados en pacientes TLP.	fMRI	Silberweig et al. 2007
↓ utilización neuronal en sulcus y giro temporal der. Durante empatía cognitiva.	MET	Dziobek et al. 2011

TAC= tomografía axial computada  
TLP= trastorno límite de la personalidad  
MRI= imágenes por resonancia magnética.  
DTI= imagen por difusión de tensor  
NAA= N-Acetilaspártato.  
FDG-PET= tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa.  
M-CPP= meta clorofen y lapiperazina.  
IRSS= inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.  
α-[(11) C]MTrp= precursor análogo de 5-HT α-[(11) C] metil-triptofano  
TEPT= trastorno por estrés postraumático  
fMRI= resonancia magnética funcional  
LPFC= corteza prefrontal lateral  
PFC= corteza prefrontal  
CC= corteza cingulada  
ACC= corteza cingulada anterior  
CCP= corteza cingulada posterior  
DLPFC= corteza prefrontal dorsal lateral  
AB= áreas de Brodmann  
PF= prefrontal  
OPFC= corteza prefrontal orbital  
MPFC= corteza prefrontal medial  
BVM= morfometría basada en vóxeles  
SG= sustancia gris  
SB= sustancia blanca  
RSCF= conectividad funcional en reposo. Estudios de neuroimágenes funcionales sin estímulo productor de la imagen  
MET= multifactored emotional test

Adaptado de Schmahl Ch, Bremner JD. Neuroimaging in borderline personality disorder. J Psychiatr Res 2006;40 (5):419-427.

**Bibliografía**

- Agrawal HR, Gunderson J, Holmes BM, Lyons-Ruth K. Attachment studies with borderline patients: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12(2): 94–104.
- Albers H. The regulation of social recognition, social communication and aggression: Vasopressin in the social behavior neural network. *Horm Behav* 2012; 61(3):283–292.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357–381.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- 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 Personal Disord Emot Dysregul* 2017; 4(1): 4 - 12 DOI 10.1186/s40479-017-0063-7.
- Ballantine H, Bouckoms A, Thomas E, Giriunas I. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987;22(7): 807-819.
- Bakermans-Kranenburg M, van IJzendoorn M. Research Review: Genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: the case of attachment. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(12) :1160-1173.
- Beauchaine T, Klein D, Crowell S, Derbidge C, Gatzke-Kopp L. Multifinality in the development of personality disorders: A biology x sex x environment interaction model of antisocial and borderline traits. *Dev Psychopathol* 2009; 21(03):735.
- Berlin H, Rolls E, Iversen S. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2005; 162(12):2360-2373.
- Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Apathy for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann. Neurol* 1988; 24(1): 41-49.
- Blair R. The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn* 2004; 55(1): 198-208.
- Brambilla P, Soloff PH, Sala M, Nicoletti MA, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res* 2004;131(2): 125–33.
- Bremner JD, Randall PR, Vermetten E, Staib L, Bronen, RA, Mazure, CM, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney, DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse — a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997; 41(1): 23–32.
- Buchanan TW, Adolphs R. The role of the human amygdala in emotional modulation of long-term declarative memory. En: Moore S, Oaksford M. *Emotional Cognition: From Brain to Behavior*. 1st ed. Londres: John Benjamins; 2002. p. 19-24.
- Buchheim A, Erk S, George C, Kächele H, Kircher T, Martius P, Walter H. Neural correlates of attachment trauma in borderline personality disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2008; 163(3): 223–235.
- Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, Henningsen P et al. Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(9): 1417-1422.
- Bowly, J. El Apego. Barcelona: Paidós; 1998.
- Calati R, Gressier F, Balestri M, Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2013; 47(10):1275-1287.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Sciens* 2002; 297 (5582):851-4.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene. *Sciens* 2003; 301(5631):386-9.
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Rudolf U, Moffitt, TE. Genetic Sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and Its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010; 167 (5): 509.
- Cluthbert B, Insel T. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine* 2013; 11: 126-138.
- Cloninger CR, Svarik DM, Psybeck, TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 975-990.
- Coccaro, E.F. Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7(1): 3-12.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(7): 586–599.
- Cohen D. Interacción cerebro-mente en el trastorno límite y antisocial de la personalidad. *Psicofarmacología* 2005; 5 (33): 21-25.
- Cohen D. Pautas para el tratamiento psicofarmacológico del trastorno límite de la personalidad (guías prácticas APA). *Psicofarmacología* 2009; 55(9): 9-16.
- Cohen D. Endofenotipos en el trastorno límite de la personalidad. Enfoque en la neurobiología del apego. *Psicofarmacología* 2010; 64: 9-16.
- Cohen D. Abuso de opioides y trastorno límite de la personalidad. En: Zelter B. *Las formas del abuso*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2011. p. 147-164.
- Craig AD. *How do you feel?* Princeton and Oxford: Princeton University Press; 2015.
- Chen S, Epel E, Mellon S, Lin J, Reus V, Rosser R et al. Adverse childhood experiences and leukocyte telomere maintenance in depressed and healthy adults. *Journal Affective Disorders* 2014; 169:86-90.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda A, Damasio A. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264(5162): 1102-1105.
- Damasio A. *Looking for Spinoza*. London: Vintage; 2004.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, Frustaci K, Ryan ND, Developmental traumatology part II: brain development. *Biol Psychiatry* 1999;45(10): 1271-1284.
- Donegan N, Sanislow C, Blumberg H, Fulbright R, Lacadie C, Skudlarski P et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54(11): 1284-1293.
- De la Fuente J, Goldman S, Stanus E, Vizuete C, Morlán I, Bobes J, Mendlewicz J. Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 1997;31(5): 531-541.
- De la Fuente J, Tugendhaft P, Mavroudikis N. Electroencephalographic abnormalities in borderline personality disorder. *Psychiatry Research* 1998;77(2): 131-138.
- Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, Osterheider M, Petersen D. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(12): 1115–22.
- Fisher HE, Brown LL, Aron A, Strong G, Mashek, D. Reward, addiction, and emotion regulation systems associated with rejection in love. *J Neurophysiol* 2010; 104(1): 51-60.
- Glaser J-P, Thewissen V, Van Os J, Miyin-Germeyns, I. Psy-

- chotic reactivity in borderline personality disorder. *Acta Psych Scand* 2010; 121(2): 125-134.
- Eisenberger NJ. The neural basis of social pain: Findings and implications. En: MacDonald G, Jensen-Campbell LA. Social pain: neuropsychological and health implications of loss and exclusion. Washington DC: American Psychological Association; 2011. p. 53-78.
  - Eisenberger NJ. The pain of social disconnection: examining the shares neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(6): 421-434.
  - Ellison W, Rosenstein L, Morgan T, Zimmerman M. Community and clinical epidemiology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41(4): 561-573.
  - Etkin A, Büchel C, Gross J. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16 (11):693-700.
  - Fonagy P, Bateman A. The development of borderline personality disorder - a mentalizing model. *J Pers Disord* 2008; 22(1): 4-21.
  - Fossati A, Barratt E, Borroni S, Villa D, Grazioli F, Maffei C. Impulsivity, aggressiveness, and DSM-IV personality disorders. *Psychiatry Research* 2007; 149 (1-3): 157-167.
  - Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Smaller hippocampal volume predicts pathological vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002; 5(11): 1242-7.
  - Glaser J, Van Os J, Thewissen V, Myin-Germeys I. Psychotic reactivity in borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010; 121(2): 125-134.
  - Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, Schulz SC, Cohen RM. Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10(1):21-8.
  - Grant BG, Chou PS, Goldstein RB, Boji MPH, Stinson FS, Saha T, Smith SM et al. Prevalence, correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(4): 533-545.
  - Grant J, Correia S, Brennan-Krohn T, Malloy P, Laidlaw D, Schulz S. Frontal white matter integrity in borderline personality disorder with self-injurious behavior. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(4): 383-390.
  - Gross R, Olsson M, Gamaroff M, Shea S, Feder A, Fuentes M, Lantigua R, Weissman MM. Borderline personality disorder in primary care. *Arch Intern Med* 2002; 162(1): 53-60.
  - Gunderson J, Lyons-Ruth K. BPD's interpersonal hypersensitivity phenotype: a gene-environment-developmental model. *J Pers Disord* 2008; 22(1): 22-41.
  - Gunderson J. The emergence of a generalist model to meet public health needs for patients with borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 2016; 173(5): 452-458.
  - Gunderson J, Weinberg I, Choi-Kain L. Borderline personality disorder. *Focus* 2013; XI (2): 129-145.
  - Gunderson J, Herpertz S, Skodol A, Torgersen S, Zanarini M. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primar* 2018; 24 (4): 1-20.
  - Gunderson J, Choi-Kain L. Medication management for patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175(8): 709-711.
  - Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, Orr SP, Kikinis R, Jolez FA, McCarley RW, Pitman RK. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40 (11):1091-1099.
  - Hobson R, Patrick M, Hobson J, Crandell L, Bronfman E, Lyons-Ruth K. How mothers with borderline personality disorder relate to their year-old infants. *Br J Psychiatry* 2009; 195(4): 325-330.
  - Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(1): 14-25.
  - Insel TR, Cuthbert, B. et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 748-751.
  - Insel TR, Young L. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(2): 129-136.
  - Juengling F, Schmahl C, Heßlinger B, Ebert D, Bremner J, Gostomzyk J et al. Positron emission tomography for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 748-751.
  - King-Casas B, Sharp C, Lomax-Bream L, Lohrenz T, Fonagy P, Montague PR. The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science* 2008; 321(5890): 806-810. doi:10.1126/science.1156902.
  - Leyton M, Okazawa H, Diksik M, Paris J, Rosa P, Mzengeza S, Young SN, Blier P, Benkefati C. Brain regional  $\alpha$ -[11C] methyl-I-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5):775-782.
  - Livesley JW, Jang KL, Jackson DN, Vernon PA. Genetic and environmental contribution to dimensions of personality disorder. *American J Psych* 1993; 150 (12): 1825-1831.
  - Kendler KS, Aggen SH, Czajkowski N, Røysamb E, Tamsb K, Torgersen S, Neale M, Reichborn - Kjennerud T. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV Personality Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(12): 1438-1446.
  - LeDoux J. The synaptic self. New York: Penguin Books; 2002.
  - LeDoux J. The emotional brain. Enskede: TPB; 2008.
  - Lenzenweger MF. Current status of the scientific study of personality disorders: an overview of epidemiological, longitudinal, experimental psychopathology and neurobehavioral perspectives. *J Am Psychoanal Assoc* 2010; 58 (4): 741-778.
  - Lis E, Greenfield B, Henry M, Guilié JM, Doughert J. Neuroimaging and genetics of borderline personality disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32(3): 162-73.
  - Lucas P, Gardner D, Cowdry R, Pickar D. Cerebral structure in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1989; 27(2): 111-115.
  - Lyons-Ruth K, Holmes BM, Sasvari-Szekel M, Zsolt R, Némoda Z, Pauls, D. Serotonin transporter polymorphism and borderline/antisocial traits among low-income young adults. *Psychiatr Genet* 2007; 17(6): 339-343.
  - Lyoo I, Han M, Cho D. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 1998; 50(2-3):235-243.
  - Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy, P. The Limbic System: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9 (3): 315-330.
  - McCrae R, Costa P. Personality in adulthood. New York: Guilford Press; 2006.
  - Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(10): 819-828.
  - Mateu G, Haro L, Revert A, Barabash A, Benito M, Traver CF. The role of genetics in the personality and its disorders: a clinical point of view. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(4):230-243.
  - Mehta M, Golembn N, Nosarti C, Colvert E, Mota A, Williams SC, Rutter M, Sonuga-Barke EJ. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: The English and Romanian Adoptees Study Pilot. *J Child Psychol Psychiatr* 2009; 50 (8): 943-951.
  - Miller BI, Cummings JL. The human frontal lobes. 2nd edition. New York: The Guilford Press; 2007.
  - Morris J, Friston KJ, Buchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 1998; 121(1): 47-57.
  - Niedtfeld I, Kirsch P, Schulze L, Herpertz S, Bohus M, Schmahl C. Functional Connectivity of Pain-Mediated Affect Regulation in Borderline Personality Disorder. *PLoS One* 2012; 7(3): 1-9
  - New AS, Hazlett E, Buchsbaum M, Goodman M, Mitelman S, Newmark R, Trisdorfer R, Haznedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32 (7): 1629-1640.
  - Nigg JT, Goldsmith HH. Genetics of personality disorders: perspectives from personality and psychopathological research. *Psychol Bull* 1994; 115 (3): 346-80.
  - Ophir AG. Navigating monogamy: nonapeptide sensitivity in a memory neural circuit may shape social behavior and mating decisions. *Front. Neurosci* 2017; 11 (397): 1-16.
  - Otte C, Gold S, Penninx B, Pariante C, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 15(2): 1-20.
  - Panksepp J, Herman B, Conner R, Bishop P, Scott JP. The biology of social attachments: opiates alleviates separation distress. *Biol Psychiatry* 1978; 13(5): 607-618.
  - Panksepp J. Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions. New York: Oxford University Press; 1998.
  - Paris J. Understanding self-mutilation in borderline personality disorder. *Harvard Rev Psych* 2005; 13(3): 179-185.
  - Reitz S, Kluetsch R, Niedtfeld I, Knorz T, Lis S, Paret C, Kirsch P, Meyer - Lindenberg A, Treede RD, Baumgärtner U, Bohus M, Schmahl. Incision and stress regulation in borderline personality disorder: Neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. *British J Psychiatry* 2015; 207(2): 165-172.
  - Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain IW, McMain SF. Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: An activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (2): 153-160.
  - Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner JD. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; 122: 109-115.
  - Schmahl Ch, Bremner JD. Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 2006; 40 (5): 419-427.
  - Silbersweig D, Clarkin J, Goldstein M, Kernberg O, Tiescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner MI, Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164(12): 1832-1841.
  - Skodol AE, Siever L, Livesley WJ, Gunderson J, Pfohl B, Widiger T. The borderline diagnosis II: biology, genetics and clinical course. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 951-963.
  - Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley JW, Kendler KS. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 2002; 51(12): 964-968.
  - Siever LJ. Opioid receptor and oxytocin genotypes in BPD. Annual Meeting Syllabus and Proceedings Summary. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2009.
  - Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner MI, Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (12): 1832-1841.
  - Silk KR, Lee S, Hill E, Lhor NE. Borderline personality disorder and severity of sexual abuse. *Am J Psych* 1995; 152(7): 1059-1064.
  - Stanley B, Siever LJ. The Interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *Am J Psych* 2010; 167(1): 24-39.
  - Stanley B, Sher L, Wilson S, Eckman R, Huang Y, Mann JJ. Nonsuicidal self-injurious behavior, endogenous opioids, and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord* 2010; 124(1-2): 134-140.
  - Stanley B, Perez-Rodriguez M, Labouliere C, Roose S. A Neuroscience-oriented research approach to borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2018;22: 1-39.
  - Stoffers J, Völlm B, Rüdiger G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
  - Sheridan M, Fox N, Zeanah MH, McLaughlin KA, Nelson Ch. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2012; 109(32): 12927-12932.
  - Soloff PH, Meltzer C, Becker C, Greer P, Kelly T, Constantine D. Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; 123(3): 153-163.
  - Teicher M, Anderson C, Polcari A. Childhood maltreatment: altered network centrality of cingulate, precuneus, temporal pole and insula. *Biol Psychiatry* 2014; 76(4): 297-305.
  - Teicher MH, Ohashi K, Lowen SB; Polcari A. Fitzmaurice GM. Mood dysregulation and affective instability in emerging adults with childhood maltreatment: an ecological momentary assessment study. *J Psychiatr Res* 2015; 70: 1-8.
  - Teicher M, Samson J, Anderson C, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(10): 652-666.
  - Tebartz van Elst L, Thiel T, Hesslinger B, Lieb K, Bohus M, Hennig J, Ebert D. Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosci* 2001; 13(4): 511-4.
  - Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, Lieb K, Bohus M, Henning J, Ebert D. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (2): 163-171.
  - Torgersen S, Myers J, Reichborn-Kjennerud T, Røysamb E, Kubarych TS, Kneider, K. The heritability of cluster B personality disorders assessed both by personal interview and questionnaire. *J Pers Disord* 2012; 26(6): 848-866.
  - Treede RD, Kenshalo D, Gracely RH, Jones A. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79 (2-3): 105-111.
  - Völlm B, Zhao L, Richardson P, Clark L, Deakin J, Williams S, Dolan M. A voxel-based morphometric MRI study in men with borderline personality disorder: preliminary findings. *Crim Behav and Ment Health* 2009; 19(1): 64-72.
  - Wallom H., Young L. The neural mechanisms and neural circuitry of the pair bond formation. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(11): 643-654.
  - Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio - Stipeck M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276(4): 293-299.
  - Widiger TA, Mullins-Sweatt SN. Modelos categoriales y dimensionales de los trastornos de la personalidad. En: Oldman JM, Skodol AE, Bender DS, editores. Tratado de los Trastornos de la Personalidad. Barcelona: Elsevier Masson;2007 p.37-55.
  - Yuste R. From the neuron doctrine to neural networks. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(8): 487-497.
  - Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Bradford RD, Silk K. The McLean study of adult development (MSAD): overview and implications of the first six years of prospective follow-up. *J Pers Disord* 2005; 19(5): 505-523.
  - Zanarini M, Frankenburg F, DeLuca C, Hennen J, Khera G, Gunderson J. The pain of being borderline: dysphoric states specific to borderline personality disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6(4): 201-207.
  - Zanarini MC, Frankenburg, FR, Bradford Reich B, Fitzmaurice G. Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis I comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2012; 169(5): 476-483.
  - Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu-opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 2005; 280(38): 32618-32624.
  - Zieher, L Cohen, D. Neurociencia de la neurona a la mente. Buenos Aires: Editorial Sciens 2017; pp. 43-60.

**Dra. Carmen Paola Ríos**

Médica especialista en Psiquiatría y en Medicina del Trabajo.  
 Perito Psiquiatría en el Poder Judicial de la Provincia de Buenos Aires.  
 Posgrado en Trastornos de Ansiedad de la AATA.  
 Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.  
 Docente de la materia de Medicina Legal, Universidad Favaloro.

Fecha de recepción: 12 febrero de 2019

Fecha de aceptación: 24 abril de 2019

# Aspectos médico-legales para la valoración del consentimiento informado en tratamientos con psicofármacos

**Resumen**

La evolución de la sociedad contemporánea, sus cambios culturales y, sobre todo, su posicionamiento en materia de derechos en el plano internacional y nacional han impactado fuertemente en el ejercicio médico, de modo tal que surgen nuevos paradigmas en la relación médico-paciente que dejan de lado el paternalismo médico para priorizar el respeto por la voluntad y por la autonomía del paciente y priorizando los valores como la dignidad, la libertad y la igualdad.

Muchas veces en nuestra práctica como profesionales de la salud, nos enfrentamos con situaciones donde se requiere el uso de psicofármacos en pacientes cuya capacidad de expresar su voluntad de ejercer su autonomía puede verse alterada. Es allí donde el consentimiento informado se constituye como elemento prioritario y garante de un ejercicio médico ético y adecuado.

La entrada en vigencia del Nuevo Código Civil y Comercial de la Nación a partir del 1 de agosto de 2015 nos lleva a revisar el tema con especial foco en aquello que complementa y modifica la actual normativa: Ley 26.529 de derechos del paciente y su decreto reglamentario 1089/12.

El objetivo del presente trabajo es brindar al profesional médico conocimientos médico-legales que le permitan desarrollar un ejercicio ajustado a los requisitos de la normativa vigente. Este se ha construido sobre la base de una revisión de documentos, jurisprudencia y publicaciones especializadas que desarrollan y abordan los nuevos conceptos legales en la materia.

**Palabras clave**

Consentimiento informado en psicofarmacología – Derechos humanos en salud mental – Reforma código civil y comercial de la Nación – Respeto a la autonomía – Derechos en niños, niñas y adolescentes – Interés superior del niño – Autonomía progresiva – Consentimiento informado en niños, niñas y adolescentes.

Ríos Carmen Paola. "Aspectos médico-legales para la valoración del consentimiento informado en tratamientos con psicofármacos". *Psicofarmacología* 2019;114:25-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en [sciens.com.ar](http://sciens.com.ar)

El objetivo del presente trabajo es brindar al profesional médico que debe utilizar psicofármacos en su práctica conocimientos médico-legales que le permitan desarrollar un ejercicio ajustado a los requisitos de la normativa vigente. Para ello, se ha procedido a la revisión y recopilación de textos, revistas, jurisprudencia, etcétera, que permiten ampliar y actualizar conceptos del orden médico-legal de suma necesidad

para la práctica e intervenciones que implican el manejo de estas herramientas muchas veces desconocidas.

La práctica de la medicina actual lleva al ejercicio de una ética aplicada a revalorizar la relación interpersonal por encima de la relación profesional, vínculo por el cual el paciente debe ser informado para luego aceptar o rechazar un tratamiento.

El consentimiento informado es producto de distintos cam-

bios socioculturales en el siglo XX; se genera como uno de los temas propios de la Bioética y es receptado por el Derecho.

En la Declaración de los Derechos del Hombre y del Ciudadano de la Asamblea Nacional Francesa (1789) se reconocieron derechos fundamentales de la persona: derecho a la vida, derecho a la salud, derecho a la libertad, derecho de propiedad, y otros, los cuales fueron catalogados como Derechos humanos.

Posteriormente, debido a influencias filosóficas (Sartre, Heidegger, Marcel, Jaspers, Mounier, entre otros) se produjo una revalorización fundamental de la persona, la cual pasa de ser considerada “solo” como un ser de naturaleza racional a ser estimada como un “ser espiritual dotado de libertad y dignidad” (1).

Luego de la Segunda Guerra Mundial, esta concepción de la persona fue recogida por el derecho y por la política, así lo expresa la Declaración Universal de Derechos Humanos (1948), encarnando la revolución cultural más importante del siglo XX.

Con posterioridad a la Declaración Universal de los Derechos Humanos, se hizo necesario que las Naciones Unidas se manifestaran por el reconocimiento de los derechos humanos de las mujeres y de los niños. Luego hubo pronunciamientos acerca de los derechos de los sufrientes mentales y de las personas con discapacidades.

Históricamente, el centro de la relación médico-paciente era ocupado por el médico, lo que relegaba al paciente a la periferia; en el derecho, el núcleo del objeto de protección o regulatorio estaba constituido por el patrimonio, ello conforme a las declaraciones de derechos humanos de Francia (1789) y de Norteamérica (1776), los códigos civiles de la era napoleónica, las constituciones del siglo XX (como la Constitución argentina de 1853) y las leyes que se dictaron siguiendo esta influencia jurídica.

La cultura imperante en las sociedades del continente hacían que estas se mostraran autoritarias, paternalistas, patriarcales y conservadoras. Las mujeres tenían un rol secundario y los niños eran considerados incapaces para tomar decisiones relativas a sus intereses. Los derechos de los discapacitados, los sufrientes mentales y los ancianos no eran resguardados por el derecho (2).

La sociedad de la segunda mitad del siglo XX cambió a un colectivo social más democrático, pluralista e igualitario. En Argentina, nuestra sociedad actual se define como diversa y pluricultural, cargada de etnias, de diferentes religiones, ideologías, y edades. Esta acepta las diferencias y su inclusión social.

Su impacto es directo en las normas jurídicas, las cuales contienen los valores del Derecho Internacional de los Derechos Humanos. Es ejemplo de esto la Ley 26.529 de derechos de los pacientes, historia clínica y consentimiento informado. Esta nueva realidad cambia el eje del objeto de protección de la normativa legal y se centra en la persona.

La persona, en este caso el paciente, en ejercicio de su autonomía, toma decisiones soberanas en el marco de su plan de vida, aceptando o rechazando las propuestas terapéuticas que le formula el profesional médico (3).

Este marco cultural distinto modifica las estructuras de la sociedad y le señala al derecho que hay un nuevo contexto social que debe ser reconocido jurídicamente y, respecto de esta, debe regular, como así sucede con el consentimiento informado.

En la Argentina, en el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación, quedó plasmada la “Tutela de la persona humana”, y ello, en lo concerniente a que la construcción de la esfera de la individualidad personal, es un aspecto central de la nueva codificación, lo cual puede verificarse en numerosos aspectos. Por ejemplo, la consagración de la capacidad como regla (art. 22 y ss.), las medidas de apoyo (art. 43 y ss.), el amplio reconocimiento de los derechos personalísimos (art. 51 y ss.), el reconocimiento de mayores libertades en materia de nombre (art. 62 y ss.); el valor otorgado a la autodeterminación con relación a los intereses atinentes a la esfera vital de la persona (art. 55, 56, 58, 59, etc.) en el marco axiológico de la dignidad humana (art. 51, 52, 279 y 1004).

El nuevo Código Civil y Comercial de la Nación regula sobre el consentimiento informado en el art. 59. Aquí el paradigma desplaza el paternalismo médico: el consentimiento informado permite al paciente decidir soberanamente de acuerdo con sus valores y con el plan de vida por él elegido.

La autonomía es un concepto esencial para el ulterior desarrollo del consentimiento informado, ya que es la regulación personal de la persona misma, libre, sin interferencias externas que pretendan controlar, y sin limitaciones personales (por ejemplo una comprensión inadecuada), que impidan hacer una elección. Una persona autónoma actúa libremente de acuerdo con un plan elegido (3).

La *autonomía* es la capacidad de autogobierno, una cualidad inherente a los seres racionales que les permite elegir y actuar de forma razonada, sobre la base de una apreciación personal de las futuras posibilidades evaluadas en función de su propio sistema de valores.

Hay tres requisitos para hablar de autonomía: no debe forzarse al paciente, este debe decidir por sí mismo; este debe ser libre para decidir y contar con opciones reales; y debe poseer toda la información relevante.

La autonomía da sustento a la regla bioética consentimiento informado: el paciente va a dar asentimiento a la terapia que se le propone implicando la previa comprensión de la información que le ha dado el profesional tratante.

También está la posibilidad del *rechazo informado* a lo propuesto. Aquí se le debe informar que él puede rechazar el tratamiento sugerido, pero también las consecuencias de tal rechazo en su salud.

Los campos donde opera el consentimiento informado son dos: en la relación terapéutica médico-paciente (o equipo de salud-paciente) y en los ensayos de investigación.

En un caso o en otro, se debe informar y se debe respetar la autonomía de la persona.

En ambos casos, los profesionales actuantes deben respetar las normas éticas o jurídicas aplicables:

- **Como profesionales de la salud:** se deben acatar las normas éticas y jurídicas que rigen en especial el proceso del consen-

timiento informado:

1) La Declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial sobre los derechos de los pacientes (4).

2) La Declaración de la UNESCO sobre los “Derechos humanos y la Bioética” (2005).

3) La Ley 26.529/2009 (que luego fue modificada por las leyes 26.742 y 26.812), en Argentina, reguló especialmente el consentimiento informado, norma que fue reglamentada por el decreto 1089/2012.

Existen otras normas que regulan el consentimiento informado para prácticas médicas específicas.

- **Como investigadores:** se deben acatar las normas éticas y jurídicas que rigen la labor y todo el proceso de la investigación en medicina (y tratan en especial sobre el consentimiento informado):

1) Las Declaraciones de la UNESCO sobre la materia: Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos (1997), Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos (2003), Declaración sobre bioética y derechos humanos (2005). También el Código de Núremberg (AMM), Declaración de Helsinki (AMM); Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Informe Belmont), Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación (AMM), Declaración sobre el uso de animales en la investigación biomédica (CIOMS), Pautas internacionales para la Evaluación ética de los estudios epidemiológicos (CIOMS), Pautas éticas internacionales de investigación y experimentación biomédica en seres humanos (Nuffield Council on Bioethics), Ética de la investigación relativa a la atención sanitaria en los países en desarrollos (OPS).

2) Código de ética de la Asociación Médica Argentina (AMA, 2001-2011), Libro III de la Investigación y experimentación humana, capítulo 23 de la Investigación y experimentación en humanos (arts. 393 a 421).

3) En la Argentina, desde mediados de la década de 1990, se ha dictado una importante cantidad de normas jurídicas tendientes a regular el tópico. La más reciente es la resolución 1480/2011. Guía para Investigaciones en seres humanos (B.O. 21/09/2011).

El cambio de mención de “Investigaciones en salud humana” para nombrarse como “Investigaciones en seres humanos” supone comprender adecuadamente que la salud es siempre de las personas o en el colectivo de ellas y, por lo tanto, la referencia a la salud humana en abstracto se compara con la intervención investigativa es sobre una realidad no entificada en una persona, lo cual sin duda ha sido correctamente rectificado.

Como consideración general, conviene precisar que el art. 58 se refiere en forma exclusiva se a lo que puede definir como la investigación no terapéutica. Cabe recordar que una “investigación o experimentación terapéutica” se refiere a “cualquier intervención quirúrgica o terapia farmacológica, no suficientemente conocida o comprobada, que se aplica a un enfermo en estado desesperado como último recurso para ha-

cer frente a la muerte, de otro modo inevitable”. La investigación no terapéutica, se refiere a cuando se utilizan “aquellos procedimientos médicos o quirúrgicos que reconocidamente implican cierto riesgo y se aplican experimentalmente a una persona, no tanto para su propio interés cuanto para interés de la humanidad por el avance de la ciencia médica”. De tal modo, resulta que el experimento terapéutico es uno tal que se hace a favor del enfermo, mientras que el restante –no terapéutico– es aquel que se cumple “sobre” el individuo para un beneficio colectivo.

Ahora bien, ¿en qué condiciones se podría exceptuar la obtención del consentimiento informado?

Teniendo como premisa que el consentimiento informado es necesario siempre, la obligación de obtenerlo explícitamente es mayor cuanto más riesgoso sea el procedimiento o intervención por realizar y cuanto menor o más dudosa sea la proporción entre el beneficio y el riesgo. En general, el consentimiento será más necesario cuanto menos urgente y más experimental sea el tratamiento.

Existen situaciones donde se puede prescindir de su obtención. Son las siguientes:

1) **Urgencia:** situaciones donde es obligación actuar sin tiempo para obtener el consentimiento.

2) **Privilegio terapéutico del médico:** aquellos casos donde, a criterio del médico, la información puede ser perjudicial para el curso de la enfermedad. En la actualidad, este recurso no debe ser utilizado sistemáticamente y solo puede ser usado con una justificación especial (5).

3) **Pacientes incompetentes o sin capacidad para decidir:** aquellos casos donde, por definición, no pueden otorgar un consentimiento válido. No obstante, es importante señalar que la competencia para decidir admite grados. Deberá considerarse que cuánto más trascendente o delicada sea una decisión, mayor debe ser el nivel de competencia exigible.

4) **Renuncia expresa del paciente:** el paciente puede renunciar a la información y dejar voluntariamente que otros decidan por él. En este caso, debe existir algún familiar o sustituto legal dispuesto a asumir la responsabilidad de las decisiones tomadas. Siempre se deberá preponderar la elección del paciente para este fin.

5) **Tratamientos exigidos por la ley:** son aquellos que presentan un riesgo para la salud pública.

6) **Posibilidad de corregir una alteración inesperada en el seno de otra intervención programada.**

Respecto de que información debe suministrarse, la Ley 26.529 establece que el profesional debe suministrar al paciente de modo claro, preciso y adecuado:

- el estado de salud actual;
- los objetivos perseguidos para el procedimiento propuesto;
- los beneficios que se esperan del tratamiento;
- los riesgos, las molestias y los efectos adversos previsibles;
- los procedimientos alternativos y sus riesgos, beneficios y perjuicios en relación con el procedimiento propuesto;
- las consecuencias previsibles de la no realización del pro-

cedimiento propuesto o de los alternativos especificados;

- el derecho que lo asiste en caso de rechazo de procedimientos extraordinarios o desproporcionados en relación con las perspectivas de mejoría o que produzcan sufrimiento desmesurado; o bien rechazar procedimientos de hidratación y alimentación cuando estos solo produzcan la prolongación en el tiempo de algún estado terminal irreversible e incurable;
- el derecho a recibir cuidados paliativos integrales en el proceso de atención de su enfermedad o padecimiento.

Para la especificidad de la situación que el presente trabajo convoca, el planteo de deficiencia en la recurrencia a la atención médica psiquiátrica-psicológica por patología mental nos coloca frente a la necesidad de una mayor protección en el ejercicio y disfrute de derechos fundamentales de quienes están, por esa causa, más incapacitados.

Toda la comunidad científica y profesional de la salud debe asumir la responsabilidad ética, y aun política, necesaria para el desenvolvimiento o evolución de los usuarios de salud mental.

Existen actos médicos que entran en discusión procesal y que son de puro y pleno accionar del médico: la prescripción inadecuada, la equivocación al ordenar un medicamento, la posología inadecuada, la incompatibilidad con otros fármacos, la falta de previsión de efectos adversos conocidos, la vigilancia inadecuada, el desconocimiento de la composición del medicamento prescripto, la ausencia de exámenes médicos completos y complementarios o de seguimientos de los riesgos previstos e informados. En un tratamiento del paciente, los riesgos y efectos deben ser conocidos por el médico, los efectos deben ser controlables con el tratamiento, y el adecuado seguimiento del paciente en su evolución permitirá el diagnóstico precoz de los efectos colaterales indeseados pero posibles y previstos.

### Ahora, ¿qué se entiende por capacidad para prestar el consentimiento informado?

En la práctica asistencial, en muchas oportunidades, los profesionales de la salud nos encontramos con pacientes cuya capacidad de comprensión se encuentra limitada. Tal condición obliga a hacer una distinción entre la capacidad para ejercer un contrato jurídico (contratar) y la capacidad para dar un consentimiento informado, es decir, para disponer de derechos personalísimos (aquellos que están íntimamente ligados a la persona). Esta sería la *competencia* para entender, comprender. Esta es la capacidad de discernimiento.

### Análisis de los términos:

La *capacidad* está referida a la aptitud para adquirir derechos y contraer obligaciones. Se sustenta en su madurez y permite distinguir entre conveniente o no según sus propios intereses.

La *competencia* para decidir sobre los derechos personalísimos se relaciona con el entendimiento, la comprensión, discernimiento.

El *discernimiento* es la aptitud para distinguir lo bueno de lo malo, sustentada en la madurez o salud mental, cuya con-

trapartida es la falta de razón.

Así es que la capacidad o incapacidad de las personas hace a la aptitud de las personas físicas para generar relaciones jurídicas, en tanto que el discernimiento hace a la voluntariedad de los actos de esa persona.

Entonces, como principio general, si el enfermo es competente –esto es se encuentra lúcido y tiene discernimiento–, es quien está legitimado para recibir la información y para adoptar, definitivamente, la decisión (“consentimiento informado” o “rechazo informado”).

Loren Roth y sus colaboradores establecieron criterios de comprensión del consentimiento, proponiendo lo siguiente:

- a) Si el paciente comprende la enfermedad o el estado por el cual se le propone tratamiento.
- b) Si el paciente comprende la naturaleza y los fines del tratamiento propuesto.
- c) Si el paciente comprende los riesgos que conlleva el comenzar el tratamiento.
- d) Si el paciente comprende los riesgos que corre si no comienza el tratamiento.
- e) Si el estado del enfermo interfiere con su capacidad para consentir.

Pero hay casos que hay que analizar por separado dado que escapan al principio general. Estos son los *insanos declarados como tales*, en que la información médica debe ser suministrada a sus representantes legales y son estos quienes deben prestar el consentimiento. Como se trata de la disposición de los derechos personalísimos, si la persona transita por un *intervalo de lucidez*, el consentimiento o la negativa deben ser expresadas por el titular del derecho personalísimo, pues, como se dijo a estos efectos, las reglas de la incapacidad de hecho no se aplican por no ser idóneas para evaluar el consentimiento en estos casos.

“Para verificar la aptitud intelectual del paciente en el momento de la decisión, esto es, si en ese preciso instante el paciente se encuentra plenamente lúcido y consciente –no está afectado por medicamentos o por un estado transitorio de depresión o de desesperación a causa del dolor y el sufrimiento– es conveniente realizar una consulta psiquiátrica, dejando constancia en la historia clínica. La más mínima duda sobre el estado de conciencia del enfermo o sobre su lucidez, llevaría a descartar la validez del consentimiento prestado” (6, 7). Se aplica la Ley 26.657 de protección de la salud mental.

### Consentimiento informado en niños, niñas y adolescentes

En consonancia con el avance en materia de derechos y autonomía, en nuestra sociedad actual, surgen variadas circunstancias donde el ejercicio de la voluntad y de la autonomía de este grupo etario puede significar un conflicto.

Las normas jurídicas actuales plantean diversos parámetros para garantizar el respeto por los principios que se detallan a continuación.

Para el caso de los menores, el Código Civil y Comercial de la Nación Argentina, en su art. 26 establece el paradigma de

la “autonomía progresiva”.

La actuación por intermedio de los representantes legales aparece como principio general, pero se aclara que quienes cuenten con edad y grado de madurez suficiente pueden ejercer por sí mismos los actos permitidos por el ordenamiento jurídico, por lo que se consagra el rol del abogado del menor para supuestos conflictos de intereses con sus representantes legales.

El Código les reconoce expresamente a los menores el derecho a ser oídos y a participar en las decisiones sobre su persona, en un todo de acuerdo con la normativa fundamental e infraconstitucional vigente.

La Convención internacional de los derechos del niño, especialmente sus arts. 12 y 24, suministran pautas de interpretación aplicables a este tema:

- Por el art. 12, el Estado debe garantizar al niño el derecho de expresar su opinión libremente en todos los asuntos que lo afecten, teniendo en cuenta las opiniones del niño en función de su edad y madurez.
- Respecto del art. 24, “el niño es titular a las prestaciones médicas”.

El nuevo Código llama “menores de edad” o “niños, niñas y adolescentes” a las personas desde el nacimiento hasta la mayoría de edad a los 18 años (art. 25 CCyCN).

Sin embargo, el artículo 26 CCyCN reconoce en los párrafos 2.º y 3.º dos niveles de participación para el ejercicio de los derechos, en lo que se conoce como régimen de capacidades progresivas. Por lo tanto, según el siguiente detalle, en forma progresiva los NNyA (Niños, Niñas y Adolescentes):

- 1) Ejercen sus derechos a través de sus representantes legales (arts. 24 inc. B, y 26 párr. 1.º, CCyCN).
- 2) Tienen derecho a ser oídos en las decisiones sobre su persona, incluso en el marco del proceso judicial, aunque la decisión definitiva la tome un adulto (art. 26 párr. 3.º y demás ccdtes., CCyCN).
- 3) Según pautas de edad y grado de madurez, se les permite el ejercicio de determinados derechos, aunque con la asistencia de sus representantes legales (arts. 26 párr. 2.º y 5.º y demás ccdtes., CCyCN).
- 4) Finalmente, se les reconoce el ejercicio libre de sus derechos (arts. 26 párr. 2.º, 4.º y 6.º y demás ccdtes., CCyCN).

Es decir, tienen derecho a ser oídos en todos los procesos que los afectan directamente. Su opinión debe ser tenida en cuenta y valorada según su grado de discernimiento y la cuestión debatida.

El art. 26 CCyCN también prevé en sus incisos 4.º, 5.º y 6.º lo referido a la toma de decisiones vinculadas al cuidado del propio cuerpo por parte de los adolescentes (a partir de los 13 años), para lo cual se exige su consentimiento informado:

- 1) Entre los 13 y los 16 años, para los actos que no resultan invasivos ni comprometen su estado de salud o provocan un riesgo grave en su vida o integridad física, el adolescente puede otorgar su consentimiento;

2) Para los otros tratamientos, se requiere el consentimiento del adolescente y el asentimiento de sus representantes legales;

3) A partir de los 16 años, basta con el consentimiento del adolescente, sin importar de qué tipo de acto se trate, ya que desde entonces es considerado como un adulto o, lo que la doctrina ha llamado, un supuesto de mayoría de edad anticipada.

Se advierten así tres situaciones contempladas por la norma:

- a. La pretensión de ejercicio de derechos y actos que *no comprometen la salud* del adolescente ni provocan *riesgo en su integridad* física (y psíquica): la sola petición del adolescente hace presumir su aptitud para el acto que desea practicar.
- b. Frente a tratamientos *invasivos, si comprometen la integridad, salud o vida* del adolescente, se exige la *asistencia* del representante con el consentimiento del niño. Es previsible la generación de conflicto entre las opiniones de quien consiente y quienes asienten y se deberá resolver (judicialmente) teniendo en consideración dos pautas: el interés superior del niño y la opinión médica respecto de las consecuencias de la realización del acto. En materia sanitaria este interés superior procura “respetar la dignidad del niño como persona”.
- c. A partir de los 16 años, el sistema se independiza de las previsiones de incapacidad y competencia, y se lo considera un mayor de edad al efecto de la decisión médica (8, 9).

El decreto 1282/03 considera “...beneficiario sin excepción ni discriminación alguna... de las políticas de salud sexual y reproductiva en consonancia con la evolución de sus facultades”; “a su pedido y de acuerdo a su desarrollo” tendrá derecho a recibir información, procurando la concurrencia del representante legal para los casos de los adolescentes menores de 14 años, lo que se torna exigencia para la colocación de anticonceptivo, por ejemplo.

La ley básica de salud CABA N.º 153, y su decreto 2316 establecen, en el art. 4: “Toda persona que esté en condiciones de comprender la información suministrada por el profesional actuante, que tenga suficiente razón y se encuentre en condiciones de formarse un juicio propio, puede brindar su consentimiento informado para la realización de estudios y tratamientos”.

### Apreciaciones finales

Por todo lo expuesto, se puede concluir que el consentimiento informado “implica una declaración de voluntad efectuada por un paciente, por la cual, luego de brindársele una suficiente información referida al procedimiento o intervención quirúrgica que se le propone como médicamente aconsejable, este decide prestar su conformidad y prestarse a tal procedimiento o intervención” (10).

“Es un proceso, cuya materialización consiste en una declaración de voluntad realizada por una persona, a través de la cual, luego de haberse considerado las circunstancias de autonomía, evaluada su competencia y la comprensión de la información suministrada previamente referida al plan diagnóstico, terapéutico, quirúrgico o ensayo de investigación, otorga su consentimiento para la ejecución del procedimiento”.

El Código Civil y Comercial, en el art. 59, establece que la información brindada al paciente debe ser “clara, precisa y adecuada” (11).

Después del deber de secreto profesional, que es un deber negativo de no revelar datos sobre el paciente a terceros no autorizados, el segundo deber del médico relativo a la información es un deber positivo, que consiste en informar al paciente sobre su estado de salud, la terapéutica aconsejada y sus posibilidades de curación; en el caso contrario, debe informar al paciente sobre su incurabilidad.

El médico ha de suministrar al usuario la información necesaria con el fin de iluminar y esclarecer cualquier duda, para que pueda decidir con libertad dentro de las opciones posibles que la ciencia médica ofrece. La Ley no concede al profesional médico atribuciones para imponer sus criterios sobre la autonomía del usuario, único legitimado para decidir consciente y responsablemente qué riesgos asume o a qué bienes renuncia en relación con su vida o integridad (arts. 2 incs. e y f, Ley 26.529).

Si no dispone de información suficiente y adecuada, la elección del paciente será a ciegas y podrá considerarse viciada, por lo que se responsabiliza al médico. Tal deber de información debe ser cumplido no sólo por el médico de cabecera del paciente, sino por todo facultativo que intervenga en actos centrales de su tratamiento o que realice una práctica de cierto riesgo.

El ejercicio de una medicina paternalista, que impulsaba al profesional a procurar lo que, a su entender, mejor conviniese al paciente, pero sin necesidad de contar con su opinión, ha quedado vedado a partir de la sanción de la Ley 26.529 y es definitivamente impracticable desde la vigencia del Código Civil y Comercial (12).

El consentimiento prestado por el paciente no constituye un formalismo inútil carente de contenido sustancial. Pero tampoco es un acto mágico que justifica cualquier prestación médica ni libera automáticamente al médico de toda responsabilidad. Tampoco constituye un fin en sí mismo.

Para cumplir con el cometido, la información que el médico debe suministrar a sus pacientes conforme al nuevo art. 59 CCyC son tres: la información debe ser clara, precisa y adecuada (12, 14):

- las informaciones suministradas al paciente deben ser inteligibles y comprensibles para su destinatario, además de exactas, pertinentes y adaptadas a la situación sobre la que se actúa.
- una información clara es, sin duda, comprensible.
- una información incompleta es inadecuada.
- la información no debe ser vaga, excesivamente amplia o imprecisa.

Hay que señalar que el deber de información no finaliza tras el momento inicial de la relación médico-paciente, sino que se mantiene mientras este se encuentre a su cuidado.

#### Bibliografía

- 1. Garay OE. “El Consentimiento Informado en clave cultural, bioética y jurídica”. Revista Enfoques sobre Salud, Bioética & Derecho, Número 1, 2017, p. 21-51.
- 2. García Freddy. “Paternalismo Médico”, en Diccionario latinoamericano de Bioética, director: Juan Carlos Tealdi, Redbioética-Universidad Nacional de Colombia, 2008, p.444.
- 3. Pellegrino, ED. “La relación entre la autonomía y la integridad en la ética médica”, en Bioética de la Oficina Sanitaria Panamericana, v.108, ns.5-6, mayo-junio de 1990, Washington, p.379.
- 4. Adoptada por la 34ª Asamblea Médica Mundial, Lisboa, Portugal, septiembre/octubre de 1981, y enmendada por la 47ª Asamblea General, Bali, Indonesia, septiembre de 1995 y revisada su redacción en la 171ª Sesión del Consejo, Santiago, Chile, octubre 2005.
- 5. Highton E y Wierzbica SM. La relación médico-paciente: el consentimiento informado, Ad-Hoc, Buenos Aires, 1991, p. 1 (existe una segunda edición del año 2004).
- 6. Rivera JC. Instituciones del derecho civil. Parte general, T. I, Ed. Abeledo-Perrot, Buenos Aires, 1994, p. 367.
- 7. Cifuentes, Santos. Derechos personalísimos, 2ª ed., Astrea, Buenos Aires, 1995, p. 298; Benavente, op. cit., v. 186-1345.
- 8. Kemelmajer de Carlucci A. “El derecho del menor a su propio cuerpo”, en La persona humana, director: Guillermo Borda, La Ley, Buenos Aires, 2001, p.249; Kemelmajer de Carlucci, Aída: “El derecho constitucional del menor a ser oído”, en Revista de Derecho Privado y Comunitario, n°7, Rubinzal-Culzoni, Santa Fe, 1996, p. 157; Lavalle, Olga O. “Consentimiento informado en adolescentes”, JA, Bioética, n° especial, 1/11/2000, p. 56; Lorenzetti,

- ti, Ricardo L. Responsabilidad civil de los médicos, Rubinzal-Culzoni, Buenos Aires, 1997, pp. 213 y ss.
- 9. “Declaración de Ottawa de la Asociación Médica Mundial sobre el Derecho del Niño a la Atención Médica” (1998).
- 10. Highton E y Wierzbica SM. “Consentimiento informado”, La Ley, Buenos Aires, p. 191; Año 2014.
- 11. Highton E y Wierzbica SM. La relación médico-paciente: el consentimiento informado, Ad-Hoc, Buenos Aires, 1991, p. 1 (existe una segunda edición del año 2004)
- 12. Maglio I. Guías de buena práctica ético legal en terapia intensiva. Guías para el consentimiento informado, v. 1, N°1, Arkhetyo, Buenos Aires, 2001.
- 13. Highton E y Wierzbica SM. “Consentimiento informado”, en Responsabilidad profesional de los médicos, Oscar E. Garay (coord.), La Ley, Buenos Aires, 2002, p. 191; 2ª ed. Año 2014.
- 14. Wierzbica SM. “El consentimiento informado en la nueva ley sobre derechos del paciente”, DFyP 2010 (diciembre), 243.

#### Otras fuentes consultadas

- Fallo del Juzgado en lo Criminal y Correccional N°1 de Transición de Mar del Plata-09/05/2005-Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Oscar Alende (HIGA)-LLBA 2005 (julio), 641, con nota de Augusto M. Morello, Guillermo C. Morello-JA-2005-III, 421).
- Benavente, María I. “El respeto por la autonomía del paciente”, ED, v. 186-1344.
- Test of competency to consent to treatment. “American Journal of Psychology”, 1977, 134, p. 278 a 284.
- Olmo, JP. “Persona Humana. Capacidad Jurídica”. DFyP, 2016 (abril), 171.
- Palacios A. “El modelo social de la discapacidad: orígenes, caracterización y plasmación en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con

- Discapacidad”. Ed. Cinca, Madrid, 2008. 1ª edición.
- Sanchez González M. “El Consentimiento informado. Un derecho del enfermo y una forma distinta de tomar las decisiones”, en Cuadernos del Programa Regional de Bioética-Organización Panamericana de la Salud, 2/4/1996.
- Luna y Salles, op. Cit., p. 46.
- Cámara Nacional de Apelaciones en lo Comercial, sala D, G. de A., M. c. Policlínico Central de la Unión Obrera Metalúrgica”, 2/06/2004, RCyS 2004, 575.
- Suprema Corte de Justicia de la Provincia de Mendoza, sala I- “R. D. S. S. M. del H.”-31/03/2008- LL Gran Cuyo 2008 (junio), 460- RCyS 2008, 535; y otros.
- Le Tourneau P. “Droit de la responsabilité et des contrats”, 8ª edición, Dalloz, Paris 2010, p. 990, N° 3682.
- Le Tourneau P. “Droit de la responsabilité et des contrats”, 8ª edición, Dalloz, Paris 2010, p. 991, N° 3682.
- Trigo Represas FA. Lopez Mesa MJ. “Tratado de la responsabilidad civil”, Edit. La Ley, Bs.As., 2004, t.II, p. 316.
- Cámara de Apelaciones, Trelew, Sala A, 24/06/2010, “Sandoval de Pérez, I. c/Z., N. R. s/ Daños y Perjuicios”, voto Dr. Lopez Mesa, en elDial.com.
- Cámara de Apelaciones en lo Civil, Comercial, Minas, de Paz y Tributaria de Mendoza. Sala Primera 2 septiembre 2014.
- B.R.A. c/B.J.P y otros s/daños y perjuicios. Cámara Nacional de Apelaciones en lo Civil Sala M. 28 de junio 2012.
- Friscale ML, Girotti Blanco S. “Decisiones por sustitución en la relación médico-paciente”. Apostillas sobre la Ley 26.529, el Decreto 1089/12 y el Nuevo Código Civil y Comercial. Primera y Segunda Parte. Microjuris.com, 15 dic. 2014.