

---

## TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y ADICCIÓN A OPIÁCEOS: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO MEDIANTE SPECT EN PACIENTES CON PATOLOGÍA DUAL

---

César Mateu<sup>1</sup>, Ana Benito<sup>2</sup>, Josep Pena-Garijo<sup>3</sup>, José Ferrer<sup>4</sup>, Juan Barea<sup>5</sup>, Gonzalo Haro<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Conductas Adictivas. Hospital de La Ribera, Alzira (Valencia). España. <sup>2</sup>Unidad de Salud Mental. Hospital Pla, Alacant. España. <sup>3</sup>Universitat "Jaume I" de Castelló. Unidad Salud Mental. Hospital General de Castelló. (España). <sup>4</sup>Servicio de Medicina Nuclear-ERESA. Hospital General Universitario de Valencia. España. <sup>5</sup>Unidad de Conductas Adictivas de Moncada (Valencia). España. <sup>6</sup>Programa Patología Dual Grave. Consorcio Hospital Provincial de Castellón. España.

(Received/Recibido: 21/06/2010 Accepted/Aceptado: 20/09/2010)

---

### RESUMEN

---

**Introducción:** Los sujetos dependientes de sustancias presentan algunos rasgos de personalidad comunes, pero no se ha podido demostrar que la presencia de estas características determine la adicción. Se pretende analizar la actividad cerebral en un grupo de pacientes con dependencia de opiáceos más Trastorno Límite de Personalidad (TLP) o Trastorno de Personalidad No Especificado (TPNE).

**Método:** Se comparó una muestra de 25 sujetos con patología dual con 17 sujetos sanos. Se obtuvieron imágenes SPECT utilizando como

---

### Correspondencia

Josep Pena Garijo. Unidad Salud Mental 2.2. Cardenal Costa 10 Bajo. 12004. Castelló de la Plana (España).

Teléfono: 034 964340218 y +34 606198714

Correo electrónico: jpena@psb.uji.es y josepyolanda@ono.com

trazador radioactivo el Tc99m-ECD por vía intravenosa. Los datos se analizaron con el paquete de software Entegra.

**Resultados:** Al comparar el grupo de adictos con TPNE con el grupo de control, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el número de cuentas registradas en el tálamo ( $\bar{\chi}=9043,26$ ;  $p<0,029$ ) lo que evidencia una menor actividad talámica en estos sujetos respecto a aquellos que no presentaban patología. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de comparaciones.

**Conclusión:** Los pacientes con adicción a opiáceos y TPNE presentan un patrón de hipoactividad talámica comparados con un grupo de sujetos normales. Este hecho nos puede ayudar en el entendimiento de la etiología de estos trastornos, al menos en el subgrupo de pacientes con patología dual.

**Palabras clave:** SPECT, patología dual, trastorno de personalidad, dependencia de opiáceos.

---

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Patients with substance abuse show some common personality characteristics but it has not been possible to demonstrate that the presence of these characteristics determines their addiction. In the present investigation we tried to analyze cerebral activity in a group of patients with dependency on opiates and Borderline Personality Disorder (BPD) or Personality Disorder Not Otherwise Specified (PDNOS).

**Method:** Cross-sectional study of an observational type with descriptive and analytical components in a sample of 25 subjects with dual pathology in comparison with 17 healthy subjects. SPECT images were acquired using  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (Tcm-Ethyl Cysteinate Die-thylester) by intravenous route as a radioactive tracer. Data were analyzed with the software package Entegra.

**Results:** When we compared subjects with PDNOS to the control group, statistically significant differences in the number of counts registered in the thalamus were noticeable ( $\bar{\chi}=9043.26$ ;  $p<0.029$ ), which demonstrates less thalamic activity in PDNOS subjects with respect to healthy subjects. Statistically significant differences in the rest of comparisons between groups were not observed.

**Conclusion:** Patients with PDNOS and adiction show a thalamic hypo-activity pattern. This conclusion could help us in the understanding of the pathogenesis of this disorder and its differentiation from the other PD, like BPD, at least in patients with dual pathology.

**Key words:** SPECT, dual pathology, personality disorder, opiate dependency.

## INTRODUCCIÓN

---

### COMORBILIDAD

La prevalencia de trastorno mental asociado a las drogodependencias (patología dual) es muy alta. Alrededor de un 15% de personas que presentan un trastorno mental tienen, además, un trastorno por consumo de drogas ilegales y el 50% de sujetos con abuso o dependencia de drogas ilegales han padecido otra enfermedad mental. Los estudios en población general establecen que el riesgo de padecer un trastorno psiquiátrico es 4,5 veces superior en los pacientes por abuso de sustancias. (Cervera, Haro, Martínez-Raga, Bolinches y De Vicente, 2001).

Los dependientes de sustancias presentan algunos rasgos comunes como inmadurez, baja tolerancia a la frustración, necesidad de gratificación inmediata, incapacidad de manejo de sentimientos, merma en el control de los impulsos, inadecuada valoración de las consecuencias de sus acciones, necesidad de dependencia e irresponsabilidad social y personal, pero no se ha podido demostrar que la presencia de estas características determine la adicción (De León, 1989). Los adictos pueden presentar un estilo perceptivo y cognitivo diferente, caracterizado por un locus de control externo, es decir, sienten que sus conductas están determinadas por factores externos fuera de su control, siendo fácilmente influidos por estímulos o factores ambientales (Cox, 1986). Por tanto, aunque no existe una personalidad prototípica de los pacientes que presentan trastornos por uso de sustancias, sí parecen existir ciertos rasgos relacionados con el desarrollo de la adicción (Arias, 1999).

En la investigación de la comorbilidad de las adicciones con los trastornos de la personalidad, las dificultades metodológicas son frecuentes. Para empezar, no existe una buena definición de los criterios diagnósticos que caracterizan a cada trastorno, pudiendo darse, a

menudo, una falta de concordancia en el diagnóstico que puede acarrear un solapamiento entre la dependencia y algunos trastornos de la personalidad (Dulit, Fyer, Haas, Sullivan y Frances, 1990). A pesar de estas limitaciones, la comorbilidad entre dependencias y trastornos de la personalidad es frecuente, siendo necesario tenerla en cuenta a la hora de planificar intervenciones eficaces ya que, la presencia de ciertos trastornos de la personalidad, como el antisocial y el límite, puede predisponer a la dependencia (Barea, Benito, Real, Mateu, Martín, López y Haro, 2010; Haro, Mateu, Martínez-Raga, Valderrama, Castellano y Cervera, 2004). La prevalencia de trastornos de la personalidad en dependientes de opiáceos oscila entre un 35 y un 65% (Brooner, King, Kidorf, Schmidt y Bigelow, 1997; Khantzian y Treece, 1985) Como se puede apreciar, las discrepancias producidas por las dificultades anteriormente comentadas son evidentes. Curiosamente, Ravndal y Vaglum (2010), en un reciente estudio utilizando el MCMI II (Millon Clinical Multiaxial Inventory II), encuentran que la presencia de un trastorno por abuso de sustancias no influye en la estabilidad de los rasgos de personalidad al comparar un grupo de adictos con un grupo de control de sujetos normales en un seguimiento de 7 años, lo que lleva a pensar en la importancia de evaluar sistemáticamente la personalidad en estos pacientes.

#### **NEUROIMAGEN DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS**

En una revisión de estudios de neuroimagen realizada por Martin-Soelch, Leenders, Chevalley, Missimer, König, Magyar et al (2001), la principal diferencia entre los sujetos dependientes de opiáceos y los controles era la activación de las regiones típicamente asociadas con la recompensa, sólo ante la presencia de una recompensa monetaria junto con una menor activación de regiones no asociadas con las vías mesolímbica y mesocortical en los sujetos dependientes, lo que sugiere una necesidad mayor de estimulación en los cerebros adictos, posiblemente consecuencia de cambios en la plasticidad neuronal (Martin Soelch et al, 2001). Otros estudios demuestran que la administración de heroína y otros estímulos relacionados activan zonas del área tegmental ventral (ATV) y los núcleos del rafe (Sell, Morris, Bearn, Frackowiak, Friston y Dolan, 1999). En un estudio posterior se observó que las regiones diana del sistema dopaminérgico mesolímbico están implicadas tanto en los

efectos de la droga en sí, como en la expresión de la urgencia por consumirla (Sell, Morris, Bearn, Frackowiak, Friston y Dolan, 2000).

Kienast, Wrase y Heinz (2008) revisaron la neurobiología de la adicción: los estudios con neuroimagen cerebral apoyan la hipótesis de que el desarrollo de la tolerancia se puede entender como un mecanismo neuroadaptativo para proveer la homeostasis durante la administración crónica de tóxicos. Cuando el consumo se interrumpe repentinamente durante la desintoxicación, la pérdida de la homeostasis se puede manifestar como un síndrome de abstinencia. Mientras que el desarrollo de la tolerancia reduce los efectos de la toma crónica de drogas, la sensibilización es un proceso neuroadaptativo que incrementa los efectos una dosis de la sustancia. Concluyen de estos estudios que la sensibilización y el craving están asociados con procesos neuroadaptativos en los sistemas cerebrales de la recompensa.

Muchos estudios, como los anteriores, se han realizado mediante la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, del inglés Positron Emission Tomography) y todos investigaban la activación de zonas cerebrales en relación con estímulos relacionados o no con la droga, o bien frente a tareas de recompensa. El denominador común de estos estudios es provocar una reacción cerebral observable ante un estímulo determinado (Hammers y Lingford-Hughes, 2006). Por esta razón, es interesante revisar investigaciones que se han centrado en estudiar las diferencias, a nivel basal, de los cerebros que sufren la administración crónica de opiáceos. La mayoría de estos estudios han utilizado la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT, del inglés Single Photon Emission Computerized Tomography). Todos refieren un menor flujo sanguíneo en el córtex prefrontal, frontal, temporal y parietal (Pezawas, Fischer, Podreka, Schindler, Brucke, Jagsch et al, 2002; Danos, Kasper, Grunwald, Klemm, Krappel, Broich et al, 1998; Gerra, Calbiani, Zaimovic, Sartori, Ugolotti, Ippolito et al, 1998; Krystal, Woods, Kosten, Rosen, Seibyl, van Dyck et al, 1995). Dos estudios refieren asimetrías en cuanto a la actividad, pues ésta era menor en las zonas cerebrales derechas respecto a las izquierdas, alegando que dicha asimetría puede deberse más al estado anímico de los sujetos que a la propia administración crónica. Los autores abogan porque no se produce una reducción global en la actividad cerebral, a excepción de cuando se está bajo el síndrome de abstinencia (Pezawas et al, 2002; Gerra et al, 1998).

Así pues, se puede concluir que los cerebros de los dependientes de opiáceos presentan una disminución de la actividad cerebral cuando ésta se mide a nivel basal y un aumento de esta misma actividad con respecto a los controles cuando la medimos en situaciones que tienen relación con la droga.

### NEUROIMAGEN DEL TLP

La característica esencial del trastorno límite de la personalidad (TLP) es un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad y una notable impulsividad que comienza al principio de la edad adulta y se da en diversos contextos. La prevalencia del TLP en la población general es del 2%. En las poblaciones clínicas con trastornos de la personalidad se sitúa entre el 30 y el 60%, siendo diagnosticado con preferencia en mujeres (alrededor del 75%) según el DSM-IV-TR (APA, 2002).

Las imágenes cerebrales del TLP muestran, en la mayoría de estudios, una hipoactividad en el lóbulo frontal y prefrontal a excepción de uno, que llegó a resultados opuestos (Juengling, Schmahl, Heblinger, Ebert, Bremner, Gostomzyk et al, 2003). Esta hipoactividad afecta particularmente al área 6 de Brodmann y se ha relacionado con los sentimientos crónicos de despersonalización e irrealidad (De la Fuente, Goldman, Stanus, Vizueté, Morlan, Bobes et al, 1997). Ante estímulos emocionalmente aversivos se ha detectado actividad bilateral en la amígdala y giro fusiforme (Herpertz, Dietrich, Wenning, Krings, Erberich, Willmes et al, 2001). Que la mayoría de estudios muestren hipoactividad en el córtex frontal y sus conexiones subcorticales podría deberse a una neurotransmisión serotoninérgica baja (Leyton, Okazawa, Diksic, Paris, Rosa, Mzengeza et al, 2001). Recientemente, Wingenfeld, Spitzer, Rullkötter y Löwe (2010) han estudiado la fisiología compleja del TLP. Respecto de las imágenes cerebrales, concluyen que hay varias alteraciones en regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional, la inhibición de respuesta y la memoria autobiográfica, especialmente, el hipocampo, el cíngulo anterior, la amígdala y, por supuesto, el córtex prefrontal. En concreto, sugieren que el córtex prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, además de áreas del sistema límbico, están asociados con la desregulación del sistema serotoninérgico en los pacientes con TLP. Los síntomas de impulsividad, agresión y conducta suicida parecen estar fuertemente

mediados por el sistema serotoninérgico y son prevalentes en los pacientes con personalidad límite.

La práctica totalidad de los estudios revisados utilizan población femenina, debido a la mayor prevalencia del trastorno en mujeres que en hombres, lo que podría sesgar ciertos resultados o, al menos, limitarlos. En un estudio, con muestra de ambos sexos, compuesta por sujetos con alta impulsividad, se ha observado que los varones muestran menor actividad en el lóbulo temporal izquierdo que las mujeres (Soloff, Meltzer, Greer, Constantine, 2005). Soloff, Meltzer, Greer, Constantine y Kelly (2000) anteriormente, ya habían realizado un estudio donde se incluyeron pacientes de ambos sexos en el cual se obtuvo una respuesta menor en la actividad de las áreas prefrontales asociadas con la regulación de la conducta impulsiva. Estudios en mujeres con TLP, utilizando resonancia magnética, han revelado pérdidas de volumen en ciertas estructuras. Aunque la pérdida de volumen en el hipocampo no es específica del TLP, la reducción del volumen de la amígdala sí lo diferencia de otros trastornos afectivos. La investigación de Tebartz, Hesslinger, Thiel, Geiger, Haegele, Lemieux et al (2003) muestra un patrón de pérdida de volumen en el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal en ausencia de una pérdida de volumen cerebral total. Los autores sugieren la teoría de una patología doble que afectaría simultáneamente circuitos prefrontales (orbitofrontales concretamente) y circuitos límbicos (hipocampo y amígdala en particular) como una característica intrínseca del TLP. Por último, Arza, Díaz-Marsa, López-Micó, de Pablo, López-Ibor y Carrasco (2009) encuentran que los pacientes con TLP presentan un patrón de alteraciones neurocognitivas que sugieren un fallo específico de las áreas prefrontales. Además, afirman que las disfunciones neuropsicológicas podrían explicar parcialmente las alteraciones conductuales de estos pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

Las imágenes de los sujetos dependientes de opiáceos mostraban una hipofrontalidad en ausencia de estímulos relacionados con la droga y una hiperfrontalidad ante la presencia de los mismos. Por tanto, estos sujetos podrían moverse en ciclos de hipo-hiper frontalidad que podrían conducirlos a una inestabilidad afectiva constante, característica central del TLP. El nexo de unión de ambos trastornos parece evidente y ambos

comparten muchas estructuras cerebrales que los relacionan. Además, se ha encontrado en sujetos con TLP mayores concentraciones in vivo del receptor opioide-mu y en la respuesta del sistema opioide endógeno a estímulos emocionales negativos que se relacionan con algunas de las características clínicas de estos pacientes. Estas redes neurales están implicadas en la representación y regulación de las respuestas emocionales y de estrés (Prossin, Love, Koeppe, Zubieta y Silo, 2010).

El TPNE es una categoría que se reserva para los trastornos de la personalidad que no cumplen los criterios para un trastorno específico de la personalidad. Sin embargo, los individuos que lo padecen también experimentan un malestar clínicamente significativo o un deterioro en una o más áreas de su actividad (APA, 2002). Aunque no se ha encontrado en la literatura científica ningún estudio de neuroimagen sobre el TPNE, este trastorno está presente en el 14.9% de los pacientes dependientes de opiáceos (Haro et al, 2004). Hasta el momento no existe ningún estudio previo cuyo objetivo sea el de investigar aspectos de neuroimagen en los pacientes dependientes de opiáceos que cumplan criterios diagnósticos de TLP y/o TPNE como patologías comórbidas.

Mediante la presente investigación se pretenden analizar los posibles patrones de actividad cerebral que subyacen a la dependencia de opiáceos en sujetos que padecen, simultáneamente a la dependencia de opiáceos, TLP o TPNE.

## MÉTODOS

---

Se trata de un estudio transversal, de tipo observacional, con componentes descriptivos y analíticos.

### SUJETOS

En un estudio previo llevado a cabo por Orenge, Gonzalez, Benito, Ballester, Cervera y Haro (2007), se reclutó una muestra de 196 sujetos, todos ellos por muestreo consecutivo de entre los pacientes que acudían para tratamiento a una unidad de desintoxicación hospitalaria. De esta muestra se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieran, según el DSM IV-TR (APA, 2002), criterios de dependencia de opiáceos. A todos ellos se les ofreció participar en este estudio y realizarse una prueba de

neuroimagen. De entre aquellos que aceptaron colaborar se incluyó en la muestra a todos los que cumplían los siguientes criterios de inclusión: grupo A: sujetos que presentaban dependencia de opiáceos y ninguna otra patología de eje I y/o II; grupo B: sujetos que, además de presentar dependencia de opiáceos, presentaban TLP como patología comórbida; grupo C: sujetos con dependencia de opiáceos y con diagnóstico de TPNE. Para el grupo control se utilizó a los estudiantes de medicina y a los Médicos Internos Residentes que acudieron durante el periodo de estudio para formarse en la misma unidad de desintoxicación hospitalaria. Ninguno presentaba patología en eje I o eje II. Todos ellos firmaron el consentimiento informado previo al inicio del estudio. El estudio contó con la autorización de la Comisión de Investigación del Hospital de la Ribera (Alzira, Valencia).

Se administró a todos los sujetos el screening diagnóstico MINI (del inglés, Mini International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan, Lecrubier, Harnett-Sheehan, Janavs, Weiller, Bonora et al, 1997) para descartar patología adicional del eje I y el examen internacional de los trastornos de personalidad IPDE (del inglés, International Personality Disorders Examination) (Loranger, Sartorius, Andreoli, Berger, Buchheim, Chanabasavanna et al, 1994) para diagnosticar la patología del eje II.

La muestra resultante estaba formada por 42 sujetos. El grupo A estaba formado por 9 sujetos (8 varones, 1 mujer), el grupo B por 9 sujetos (5 varones, 4 mujeres), el grupo C por 7 sujetos (7 varones) y el grupo de control por 17 (8 varones, 9 mujeres).

#### ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Para evitar sesgos producidos por el consumo reciente en la óptima realización de las imágenes mediante SPECT, se realizó un control de orina antes de proceder a la toma de las imágenes, descartando consumos de otras sustancias, al menos por un periodo de una semana. Si el control de orina daba un resultado positivo a opiáceos (excluida la metadona), a estimulantes o a cánnabis no se realizaba la toma de imágenes. Si el resultado del control de orina era negativo se pasaba al paciente a una habitación durante 10 minutos donde se le acostaba en una camilla y se le apagaban las luces con el propósito de que estuviera relajado. A los 15 minutos se les inyectaba el bolo con 25mCi del trazador radioactivo Tc99m-ECD (Tcm-Ethyl Cysteinate Diethylester)

por vía intravenosa y, pasados 10 minutos en los que el paciente permanecía en las condiciones mencionadas, se tomaban las imágenes en las mejores condiciones de tranquilidad y silencio posibles. Las imágenes se recogieron en la misma franja horaria para todos los pacientes, es decir, por la tarde de 16h a 19h. A todos los pacientes se les administró, 30 minutos antes de la toma de imágenes, perclorato sódico por vía oral con objeto de evitar que las glándulas salivares captaran trazador y pudieran distorsionar las imágenes cerebrales. Las imágenes SPECT se adquirieron con una gammacámara de doble cabezal Elscint Apex Helix con una matriz de 128 x 128 obteniéndose proyecciones de 30 segundos cada 3°, para un total de 360°. Durante el procesado se aplicó un filtro tipo Metz, realizándose una corrección de la atenuación por el método de Chang.

La gammacámara se situó a la misma distancia de cada paciente con el propósito de evitar que una variación en la misma provocara un aumento o una disminución en el número de fotones captados.

#### ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron analizados con el paquete de software Entegra de General Electric Medical Systems. Se tomó el número de cuentas captado por la gammacámara como indicador de la actividad neuronal. Se realizó una semicuantificación del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) mediante la obtención de índices de captación: dibujando regiones de interés (ROI, del inglés Region Of Interest) y áreas de referencia. Las ROI, delimitadas por un especialista en neuroimagen, fueron: lóbulos frontales, temporales, parietales y tálamo. Se decidió excluir del análisis a la región occipital ya que el trazador inyectado tiende, de manera natural y máxima, a concentrarse en estos lóbulos y podía convertirse en un sesgo para los resultados. Todos los datos fueron introducidos en una base de datos y analizados con el paquete estadístico SPSS 17.0. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de un factor y múltiples comparaciones post-hoc con corrección de Bonferroni.

## RESULTADOS

Todos los sujetos del estudio eran de raza blanca caucásica y diestros. El 66,7% eran varones y el 33,3 % mujeres. La edad media fue de 32,14 años ( $dt=5,87$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1. Datos demográficos**

Grupo	N	Sexo (% Hombres)	Edad (DT)
Control	17	8 (24,6)	28,64 (3,79)
Opiáceos sólo	9	8 (88,9)	36,11 (7,37)
Opiáceos + TLP	9	5 (55,6)	36,33 (5,00)
Opiáceos + TPNE	7	7 (100)	31,00 (4,36)
TOTAL	42	28 (66,7)	32,14(5,87)

Tras el ANOVA, aunque aparentemente los grupos con patología asociada mostraban una actividad cerebral global menor que el resto de grupos, esta diferencia no alcanzó una significación estadística. (Tabla 2)

Cuando comparamos el grupo de sujetos con diagnóstico de TPNE con el grupo de control, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el número de cuentas registradas en el tálamo ( $\chi^2=9043,26$ ;  $p<0.029$ ; IC del 95% con límite inferior 916,79 y límite superior 17169,73), lo cual evidencia una menor actividad talámica en los sujetos con TPNE respecto a los sujetos que no presentan ninguna patología. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de comparaciones entre grupos. (Tabla 3).

Dado que la muestra no presentaba una distribución homogénea de género por diagnósticos ( $\chi^2=8,94$ ;  $p=0,03$ ) se creó un modelo de regresión logística para evaluar la influencia del género en las cuentas del tálamo utilizando el total de la muestra. Este modelo objetivó que la variable sexo no era la causante de esas diferencias, ya que la significación seguía siendo de  $P<0.04$ ;  $\beta=-0.562$  eliminando al sexo de la ecuación y manteniendo la variable diagnóstico.

Como era de esperar se encontraron numerosas correlaciones entre las cuentas de las diversas ROI analizadas. Sin embargo destaca que el

**Tabla 2. Activaciones en las ROI\* seleccionadas. Nº de cuentas captadas.**

REGIÓN	Grupo	Media	Desviación típica
Total	Control	5903062,94	1193749,74
	Opiáceo sólo	5116873,77	688063,15
	Opiáceo + TLP	5527899,55	1694559,70
	Opiáceo + TPNE	4544927,85	1254746,11
	Total	5427845,83	1299746,88
Tálamo	Control	18084,12	6167,75
	Opiáceo sólo	13986,44	5038,37
	Opiáceo + TLP	16066,22	8948,35
	Opiáceo + TPNE	9040,86	6729,59
	Total	15266,43	7242,86
Frontal	Control	25314,65	10351,26
	Opiáceo sólo	21900,89	7087,42
	Opiáceo + TLP	25454,56	11832,08
	Opiáceo + TPNE	19659,29	8845,83
	Total	23670,55	9779,42
Temporal	Control	23858,59	9465,62
	Opiáceo sólo	20738,44	3358,90
	Opiáceo + TLP	23915,89	8719,91
	Opiáceo + TPNE	18273,71	6781,31
	Total	22271,45	7975,91
Parietal	Control	27993,88	11072,28
	Opiáceo sólo	26336,78	4680,48
	Opiáceo + TLP	26441,00	11765,92
	Opiáceo + TPNE	22459,29	8124,07
	Total	26383,60	9617,33

\*ROI: Region of interest

**Tabla 3. Comparaciones en activación entre el grupo de dependientes con Trastorno de Personalidad No Especificado y el resto de grupos.**

ROI	Diagnostico (A)	Diagnostico (B)	Diferencia medias (A-B)	Sig.
Total	Opiáceo + TPNE	Control	-1358135,08	,120
		Opiáceo sólo	-571945,92	1,000
		Opiáceo + TLP	-982971,69	,755
Tálamo	Opiáceo + TPNE	Control	-9043,26	,029*
		Opiáceo sólo	-4945,59	,920
		Opiáceo + TLP	-7025,37	,272
Frontal	Opiáceo + TPNE	Control	-5655,36	1,000
		Opiáceo sólo	-2241,60	1,000
		Opiáceo + TLP	-5795,27	1,000
Temporal	Opiáceo + TPNE	Control	-5584,87	,759
		Opiáceo sólo	-2464,73	1,000
		Opiáceo + TLP	-5642,17	1,000
Parietal	Opiáceo + TPNE	Control	-5534,60	1,000
		Opiáceo sólo	-3877,49	1,000
		Opiáceo + TLP	-3981,71	1,000

\* La diferencia de medias es significativa a un nivel de  $p < 0.05$

tálamo sólo se correlacionaba de manera significativa con los lóbulos temporales y más significativamente con el lóbulo temporal derecho ( $R=0,714$ ;  $p<0,0001$ ).

## DISCUSIÓN

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la actividad cerebral global entre los diferentes grupos, lo que coincide con algunas investigaciones previas llevadas a cabo con la misma técnica (Pezawas et al, 2002; Gerra et al, 1998).

Las imágenes cerebrales obtenidas de los pacientes que presentaban dependencia de opiáceos no mostraron disminución de la actividad cerebral en ninguna zona, en condiciones basales. Sin embargo, investigaciones anteriores con la misma técnica, sí apreciaron una menor actividad en el córtex prefrontal, frontal, temporal y parietal (Hammers y Lingford-Hughes, 2006; Pezawas et al, 2002; Danos et al, 1998; Gerra et al, 1998; Cristal et al, 1995).

Tampoco las imágenes de los pacientes con TLP mostraron hipoactividad cerebral en una determinada zona. Este resultado no concuerda con las investigaciones realizadas sobre este trastorno, cuya imagen cerebral más observada es, precisamente, la hipoactividad en los lóbulos frontales (Wingenfeld et al, 2009; Arza et al, 2009), si bien muchos de estos estudios se han llevado a cabo exclusivamente con mujeres. En la presente investigación se carece de un grupo que presente exclusivamente TLP y los sujetos que lo presentan también son dependientes de opiáceos. Por tanto, aún esperándose imágenes que evidenciaran una menor actividad cerebral en este grupo, no se encontró, en este sentido, ninguna diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el resto de grupos. Podría suceder que, al coincidir ambos trastornos, las imágenes resultantes no fueran las esperadas y que la patología dual origine una imagen cerebral diferente, o bien, como en este caso, no se observe, en cuanto a la actividad cerebral, nada especialmente relevante que diferencie a este grupo de sujetos de los sujetos sanos.

Sin embargo, el grupo de pacientes que padecían como patología comórbida a la dependencia de opiáceos el TPNE, mostraron una disminución de la actividad cerebral en el tálamo respecto a los sujetos controles, no presentando más diferencias significativas al compararlo con ningún otro grupo. Cabe mencionar que el grupo con TPNE estaba formado exclusivamente por varones y se desconoce si en mujeres se observaría el mismo resultado. No obstante, en nuestro estudio, la variable sexo no influyó en esta ROI cuando tuvimos en cuenta el total de la muestra. El hecho de que más de un 14% de pacientes dependientes de opiáceos sea tributario de un diagnóstico asociado de TPNE, convierte estos resultados en un dato a tener en cuenta a la hora de diagnosticar y planificar la intervención con nuestros pacientes adictos.

El tálamo funciona como estación de procesamiento de todas las modalidades sensoriales, excepto la olfativa, dirigidas hacia el córtex.

Actualmente se cree que el tálamo representa el nivel del sistema nervioso central en el que las sensaciones son conscientemente experimentadas por primera vez. Las vías motoras y sensoriales procedentes del troncoencéfalo sinaptan en el tálamo antes de proseguir hacia la corteza cerebral donde se procederá a una integración y análisis más elaborado. El tálamo presenta numerosas proyecciones aferentes y eferentes que involucran a casi la totalidad del cerebro, desde el sistema límbico a la corteza cerebral (Diamond, Scheibel y Elson, 1996). Es posible que los pacientes con esta hipoactividad talámica que hemos descrito, presenten un déficit en el procesamiento de sensaciones y, por tanto, reaccionen de manera diferente a los sujetos sanos ante los estímulos que perciben. No en vano, el tálamo ha sido un área que se ha visto alterada sistemáticamente en diversas alteraciones psiquiátricas (Pena-Garijo, Ruipérez y Barros-Loscertales, 2010).

El TPNE es un trastorno cuyos síntomas están presentes en otros trastornos de la personalidad específicos, pero que no llegan a cumplir los criterios diagnósticos de ninguno de ellos. Dada la variedad de agrupaciones sintomáticas que estos sujetos pueden presentar, la reacción ante los estímulos a los que nos referíamos en las líneas anteriores puede ser muy variada pero, inicialmente, podemos suponer un procesamiento de la información deficiente o incompleto en este grupo de pacientes. Se tiene conocimiento de una hipoactividad talámica en los pacientes con TLP (Prossin et al, 2010; De la Fuente et al, 1998) pero nada se conoce, a este respecto, en aquellos cuyo diagnóstico es el de TPNE. En el presente trabajo, mientras que se observan numerosas correlaciones en la actividad cerebral entre las diferentes regiones, la hipoactividad talámica correlaciona exclusivamente con la actividad de los lóbulos temporales, más específicamente con el lóbulo temporal derecho. Sobre el TPNE no existe nada en la literatura científica que proporcione información en este sentido, al contrario que en el TLP donde sí se ha encontrado una disminución de actividad en el lóbulo temporal derecho (Goethals, Audenaert, Jacobs, Van den Eynde, Bernagie, Kolindou et al, 2005). Del mismo modo, también se han hallado en los sujetos con Trastorno Límite áreas hipoactivas a nivel subcortical en los núcleos caudado y lenticular bilateralmente, en la cara derecha del estriado ventral, en el tálamo y en las zonas paralímbicas, concretamente en el córtex cingulado anterior, zona rica en receptores de opiáceos y que podría estar relacionada con la

vivencia del dolor y la tendencia de estos pacientes a la automutilación (De la Fuente, et al, 1998).

No obstante, este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño y la distribución de la muestra. Aunque se constató que la variable sexo no alteraba los resultados a pesar de su distribución poco homogénea, sería deseable reclutar grupos de pacientes más numerosos y demográficamente homogéneos para evitar sesgos en este sentido. A pesar de que observamos una menor actividad cerebral global en los grupos con patología asociada, ésta no llegó a alcanzar significación estadística con respecto a los controles. Esta aparente incongruencia respecto del menor flujo sanguíneo cerebral encontrado en estudios anteriores con pacientes dependientes, frente a su ausencia en nuestro trabajo, podría explicarse por estos mismos motivos. También el hecho de no contar con grupos de comparación con TLP y TPNE puros hace menos claras las conclusiones, al no poder diferenciar con precisión qué síntomas específicos del TP o de la dependencia de opiáceos contribuyen a la actividad talámica reducida que encontramos en el grupo con Trastorno de la Personalidad no Especificado.

Así pues, y a pesar de estas limitaciones, podemos concluir que, aún siendo la tendencia de los grupos con TP la de presentar una menor actividad cerebral, ésta no llega a ser significativa, por lo que no podemos afirmar que los pacientes con patología dual (adicción y TP) estudiados se diferencien de los sujetos normales en actividad cerebral global. Sin embargo, el grupo de pacientes con TPNE muestra una menor actividad talámica comparado con el grupo normal. Este hecho, lejos de significar que el TPNE sea una entidad nosológica independiente, sí puede ayudarnos en el entendimiento de la etiopatogenia y etiopatoplastia de este trastorno y su diferenciación con respecto a los otros trastornos de la personalidad, como el TLP, tal como parecen apuntar los resultados de este estudio, realizado sobre pacientes dependientes de opiáceos con patología dual.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Drogodependencias, Conselleria de Sanitat, Comunidad Valenciana, a la Comisión de Investigación del Hospital de La Ribera (Alzira), Valencia, y a la empresa Janssen-Cilag, que cofinanciaron este proyecto de investigación de forma íntegra.

## REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. (2002). Manual *Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-IV-TR*. Barcelona: Masson.
- Arias, F. (1999). Comorbilidad en la dependencia de opiáceos. *Monografías de psiquiatría*, 4, 30-40.
- Arza, R., Díaz-Marsa, M., López-Micó, C., de Pablo, N.F., López-Ibor, J.J., Carrasco, J.L. (2009). Neuropsychological dysfunctions in personality borderline disorder: detection strategies. *Actas Esp Psiquiatr*, 37(4), 185-90.
- Barea, J., Benito, A., Real, M., Mateu, C., Martín, E., López, N., Haro, G. (2010). Estudio sobre aspectos etiológicos de la patología dual. *Adicciones*, 22 (1), 15-24.
- Brooner, R.K., King, V.L., Kidorf, M., Schmidt, C.W., Bigelow, G.E. (1997). Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 71-80.
- Cervera, G., Haro, G., Martínez-Raga, J., Bolinches, F., De Vicente, P., Valderrama, J.C. (2001). Los trastornos relacionados con el uso de sustancias desde la perspectiva de la psicopatología y las neurociencias. *Trastornos Adictivos*, 3(3), 164-71.
- Cox, W.M. (1986). *The addictive personality*. New York: Chelsea House Publishers.
- Danos, P., Kasper, S., Grunwald, F., Klemm, E., Krappel, C., Broich, K. et al. (1998). Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychology*, 37(4), 194-9.
- De la Fuente, J.M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuete, C., Morlan, I., Bobes, J. et al. (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 31, 531-41.
- De Leon, G. (1989). Psychopathology and substance abuse: What is being learned from research in therapeutic communities. *J Psychoactive Drugs*, 21, 177-88.

- Diamond, M.C., Scheibel, A.B., Elson, L.M. (1996). *El cerebro humano, libro de trabajo*. Barcelona: Ariel neurociencia.
- Dulit, R.A., Fyer, M.R., Haas, G.L., Sullivan, T., Frances, A.J. (1990). Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 147, 1002-7.
- Gerra, G., Calbiani, B., Zaimovic, A., Sartori, R., Ugolotti, G., Ippolito, L. et al. (1998). Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid. *Psychiatry Res*, 83(2), 117-26.
- Goethals, I., Audenaert, K., Jacobs, F., Van den Eynde, F., Bernagie, K., Kolindou, A. et al. (2005). Brain perfusion SPECT in impulsivity-related personality disorders. *Behav Brain Res*, 157(1), 187-92.
- Hammers, A., Lingford-Hughes, A. (2006). Opioid Imaging. *Neuroimaging Clin N Am*, 16(4), 529-52.
- Haro, G., Mateu, C., Martínez-Raga, J., Valderrama, J.C., Castellano, M., Cervera, G. (2004). The role of personality disorders on drug dependence treatment outcomes following inpatient detoxification. *Eur Psychiatry*, 19(4), 187-92.
- Herpertz, S.C., Dietrich, T.M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S.G., Willmes, K. et al. (2001). Evidence of abnormal amygdale functioning in borderline personality disorder: a functional MRI. *Biol Psychiatry*, 50, 292-8.
- Juengling, F.D., Schmahl, C., Heblinger, B., Ebert, D., Bremner, J.D., Gostomzyk, J. et al. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 37, 109-15.
- Khantzian, E.J., Treece, C. (1985). DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Recent findings. *Arch Gen Psychiatry*, 42, 1081-6.
- Kienast, T., Wrase, J., Heinz, A. (2008). Neurobiology of substance-related addiction: findings of neuroimaging. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76 Suppl 1, S68-76.
- Cristal, J.H., Woods, S.W., Kosten, T.R., Rosen, M.I., Seibyl, J.P., van Dyck, C.C. et al. (1995). Opiate dependence and withdrawal: preliminary assessment using single photon emission computerized tomography (SPECT). *Am J Drug Alcohol Abuse*, 21(1), 47-63.
- Leyton, M., Okazawa, H., Diksic, M., Paris, J., Rosa, P., Mzengeza, S. et al. (2001). Brain regional  $-(11C)$ methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 158, 775-82.
- Loranger, A.W., Sartorius, N., Andreoli, A., Berger, P., Buchheim, P., Channabasavanna, S.M. et al. (1994). The International Personality Disorder Examination. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 215-24

- Martin-Soelch, C., Leenders, K.L., Chevalley, A.F., Missimer, J., König, G., Magyar, S. et al. (2001). Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Res Rev*, 36, 139-49.
- Orengo, T., Gonzalez, M., Benito, A., Ballester, F., Cervera, G., Haro, G. (2007). El modelo psicobiológico de Cloninger en dependientes de opiáceos. *Trastornos Adictivos*, 9(2), 108-15.
- Pena-Garijo, J., Ruipérez-Rodríguez, M.A., Barros-Loscertales, A. (2010). Neurobiología del Trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la neuroimagen funcional (II). *Rev Neurol*, 50(9), 541-50
- Pezawas, L., Fischer, G., Podreka, I., Schindler, S., Brucke, T., Jagsch, R. et al. (2002). Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychology*, 45(2), 67-73.
- Prossin, A.R., Love, T.M., Koeppe, R.A., Zubieta, J.K., Silk, K.R. (2010). Dysregulation of Regional Endogenous Opioid Function in Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 3. [Epub ahead of print]
- Ravndal, E., Vaglum, P. (2010). The Millon Clinical Multiaxial Inventory II: Stability over Time? A Seven-Year Follow-Up Study of Substance Abusers in Treatment. *Eur Addict Res*, 16(3), 146-151.
- Sell, L.A., Morris, J., Verán, R.S., Frackowiak R.S.J., Friston, K.J., Dolan, R.J. (1999). Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *Eur J Neurosci*, 11, 1042-8.
- Sell, L.A., Morris, J.S., Bearn, R.S., Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Dolan, R.J. (2000). Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend*, 60, 207-16.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Bonora, L.I. et al (1997). Reliability and validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): According to the SCID-P. *Eur Psychiatry*, 12, 232-41
- Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Greer, P.J., Constantine, D., Kelly, T.M.. (2000). A flenfuramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 47, 540-7.
- Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Greer, P.J., Constantine, D. (2005). Gender differences in a flenfuramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 138(3), 183-95.
- Tebartz, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L. et al. (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 54(2), 163-71.

Wingenfeld, K., Spitzer, C., Rullkötter, N., Löwe, B. (2010). Borderline personality disorder: hypothalamus pituitary adrenal axis and findings from neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 154-70.