

Neuroimagen al servicio del tratamiento en el TLP: *¿Podemos ver los límites?*



Dr. Miquel Gasol

Aplicaciones sobre la utilización de la neuroimagen al tratamiento del TLP

¿Será la neuroimagen una herramienta eficaz en el diagnóstico y el tratamiento del TLP?

La neuroimagen como observador directo en los cambios del TLP

¿Detectaría la neuroimagen los cambios producidos por la psicoterapia del TLP?

¿Podrá la neuroimagen evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos?

Neuroimagen

Dianas
Terapéuticas

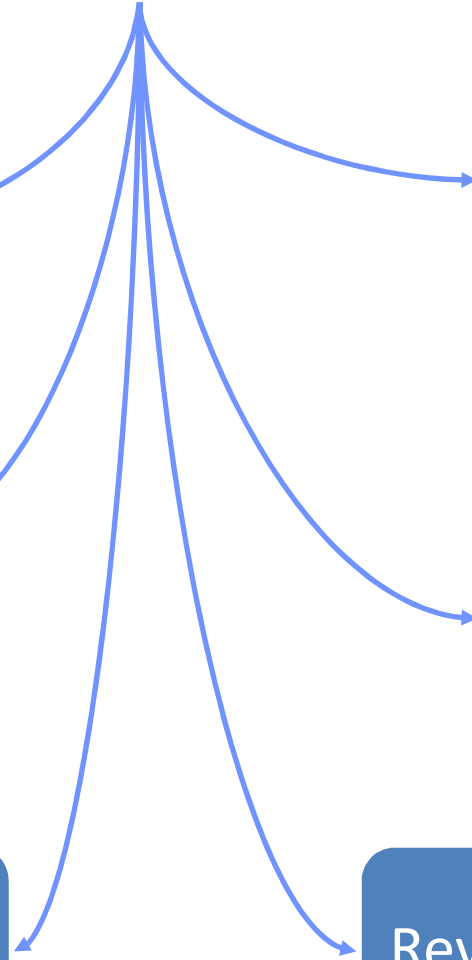
Disregulación
Emocional

Fenotipos y
Genética

Neuroplasticidad

Psicoterapia

Reversibilidad



Neuroimagen I

NI es una herramienta de alta sensibilidad

Observa la sintomatología del TLP mediada por circuitos Fronto-Límbicos.

En la mayoría de estudios de metabolismo cerebral se halla una disfunción Fronto-Límbica

Lyoo et al., 1998; Rusch et al., 2003; Schmahl et al., 2003; Tebartz van Elst et al., 2003

Hipometabolismo Frontal (disfunción CPF, ACC)
Amígdala hiperreactiva

Neuroimagen II

En estudios NI Estructural. Disminución del volumen de amígdala e hipocampo:

Brambrilia et al., 2004; abuso infantil; Schmahl et al., 2003;
Tebartz van Elst et al., 2003

Áreas Fronto-límbicas implicadas en la transmisión serotoninérgica

Baja síntesis 5-HT
Explica agresividad e impulsividad

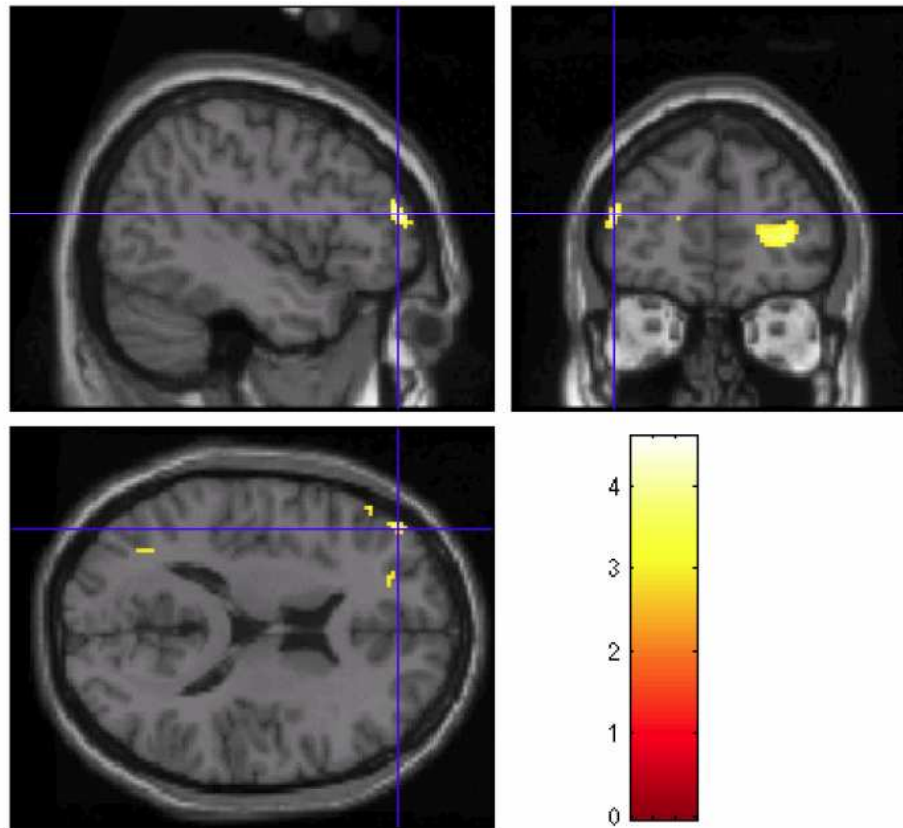
Estudios de NI y Stroop Emocional han mostrado una desactivación del CCA en pacientes TLP

Ante estímulos emocionalmente intensos: Cortex Pre-frontal no actúa, CCA se desactiva en TLP

Neuroimagen III

Disfunción Fronto-Límbica en TLP: un estudio de PET 18F-FDG

M. Gasol, J.Salavert et al., 2006

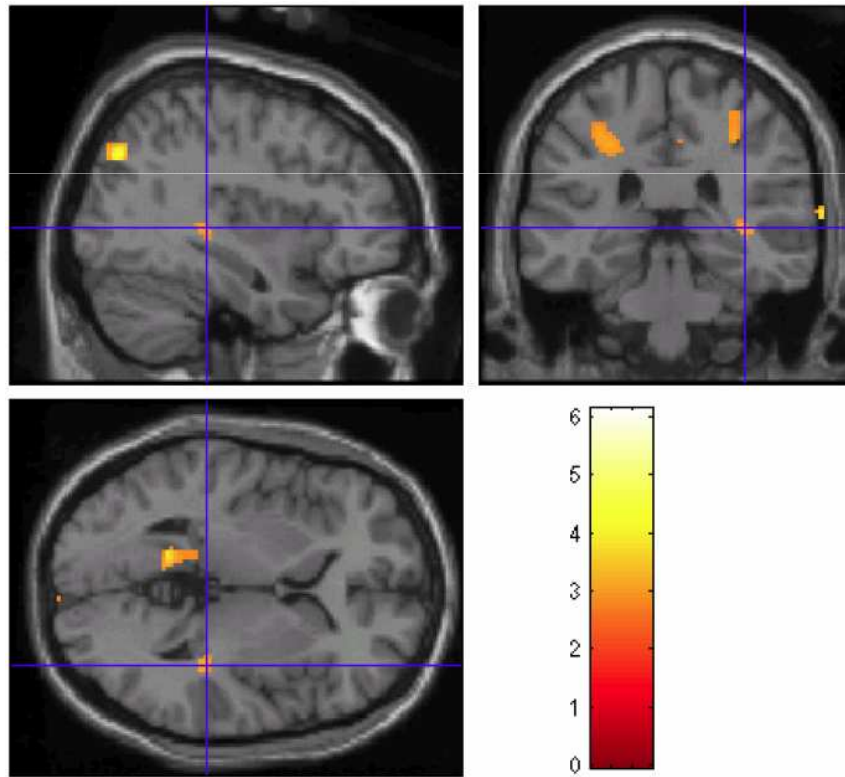


Hipometabolismo
lóbulo frontal, córtex
cingulado anterior,
precuneo, córtex
marginal y áreas
temporales medias e
inferiores

Neuroimagen IV

Disfunción Fronto-Límbica en TLP: un estudio de PET 18F-FDG

M. Gasol, J.Salavert et al., 2006



Hipermetabolismo
zonas límbicas

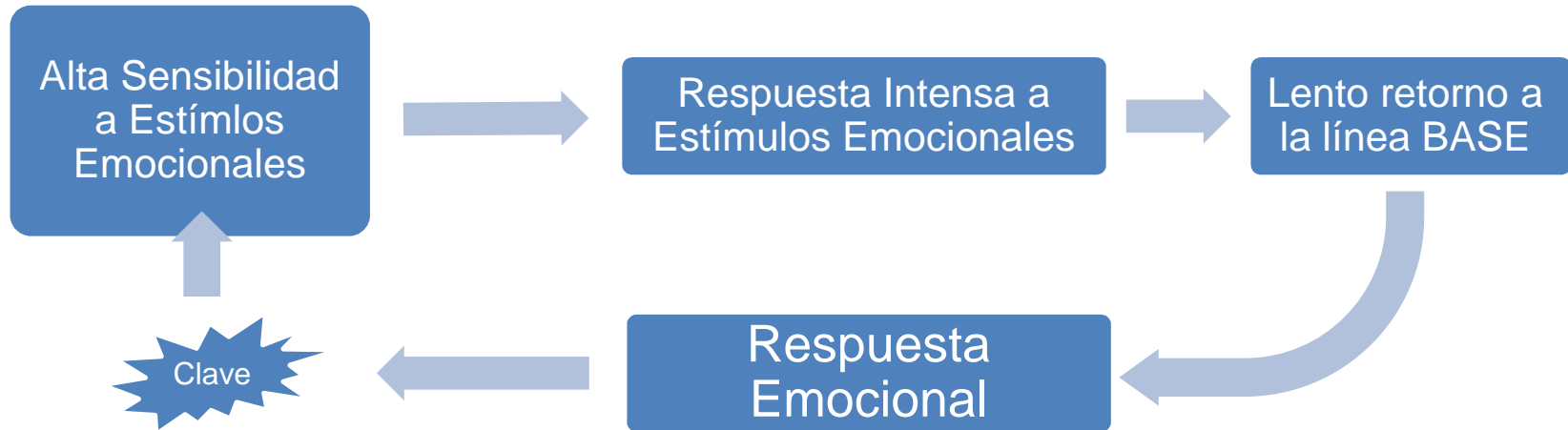
Disregulación Emocional I

TLP es un trastorno generalizado del sistema de regulación emocional.

“Las conductas criterio tienen la función de regulación emocional o son consecuencia natural de dicha disregulación”(Linehan)

Afecta a la disregulación cognitiva, relaciones interpersonales, conductuales y del sí mismo.

Disregulación Emocional II



- No hay control de la actividad fisiológica
- No puede distraer la atención de los estímulos emocionales
- Procesamiento de la información distorsionado, disregulado
- No se pueden conseguir metas no dependientes del EA
- No hay control de impulsos relacionados con afecto negativo
- Se siente paralizado

Linehan

Neuroplasticidad

Capacidad del SN para adaptarse a las modificaciones de su entorno intrínseco o ambiental.

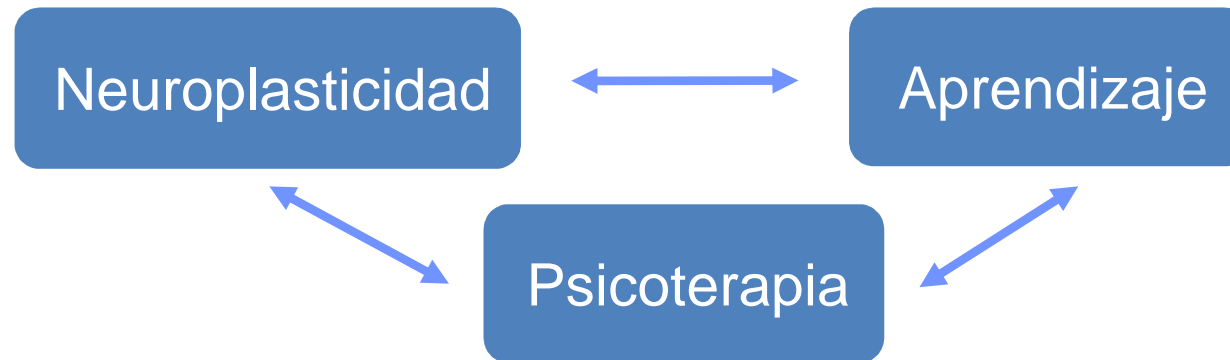
Implicaciones:

- Modificación de la propia estructura**
- Puede modular el programa genético**
- Bases celulares del aprendizaje**

Cualquier proceso dependiente de la actividad (psicoterapia) que modifique de una manera suficientemente duradera y estable las interacciones inhibitorias existentes entre grupos neuronales pueden servir como un mecanismo de aprendizaje.

Neuroplasticidad

Pensar aumenta el volumen

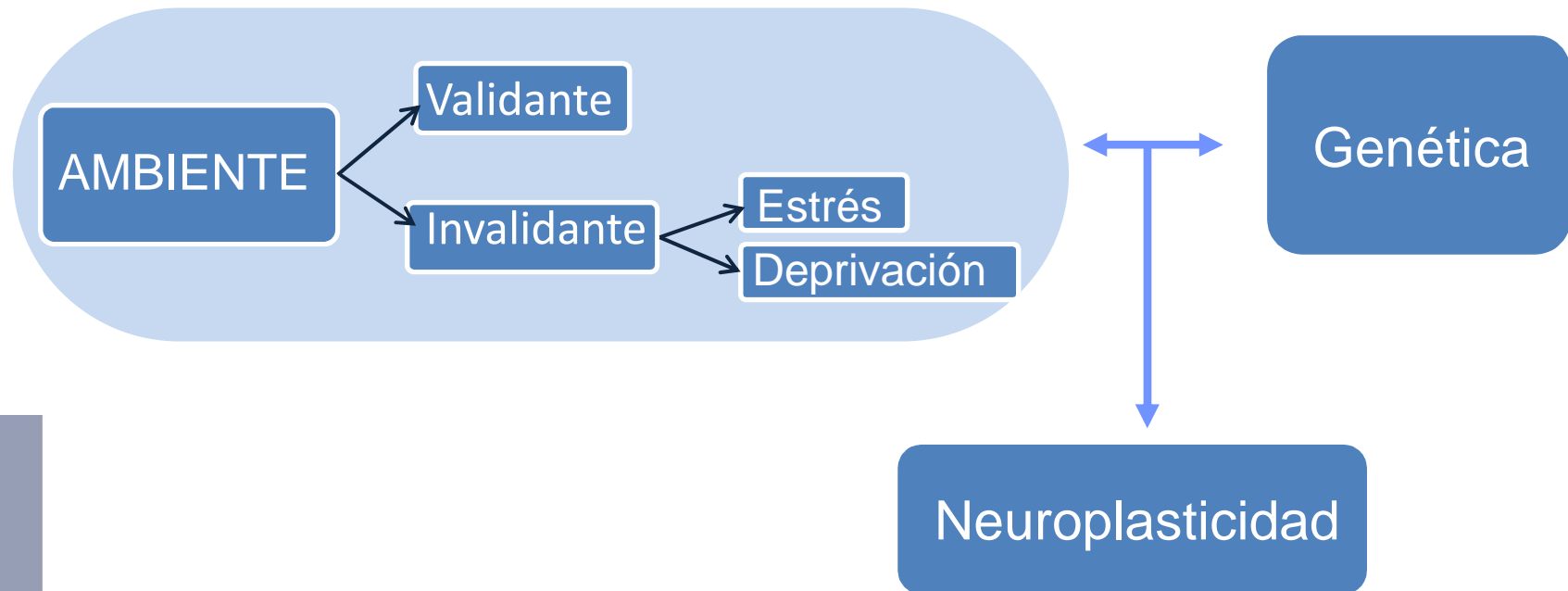


Gilles de la Tourette: supresión del tic, activación pre-frontal inhibe los tics

Mayor tamaño del hipocampo de los taxistas de Londres (Maguire et al.; 2000)

Neuroplasticidad

Vulnerabilidad genético/Ambiental



La Neuroplasticidad es la propiedad que permite que la genética sea invadida, corregida y rectificada por la experiencia vital de cada individuo.

Reversibilidad

el antes y después

Es un indicador que permite ver el antes y el después de una acción terapéutica a través de NI

Reversibilidad Cerebral
funcional y/o estructural

Psicoterapia I

Psicoterapia cambia el cerebro

Modo controlado de aprendizaje y pilar en el tratamiento del TLP

Estudios pioneros NI y Psicoterapia vs. Farmacoterapia

Sugirieron que tanto la psicoterapia como la farmacoterapia actuar en un conjunto común de dianas cerebrales

La psicoterapia revierte las alteraciones observadas antes del tratamiento de forma similar a la farmacoterapia.

Psicoterapia II

Estudios pioneros

Baxter et al., 1992. ↑ Metabolismo basal Núcleo Caudado en pacientes TOC que revertía con tratamiento con Fluoxetina y/o psicoterapia

Drevets et al., 1998. ↓ Actividad CPF Dorso-lateral que revertía con Escitalopram y/o psicoterapia

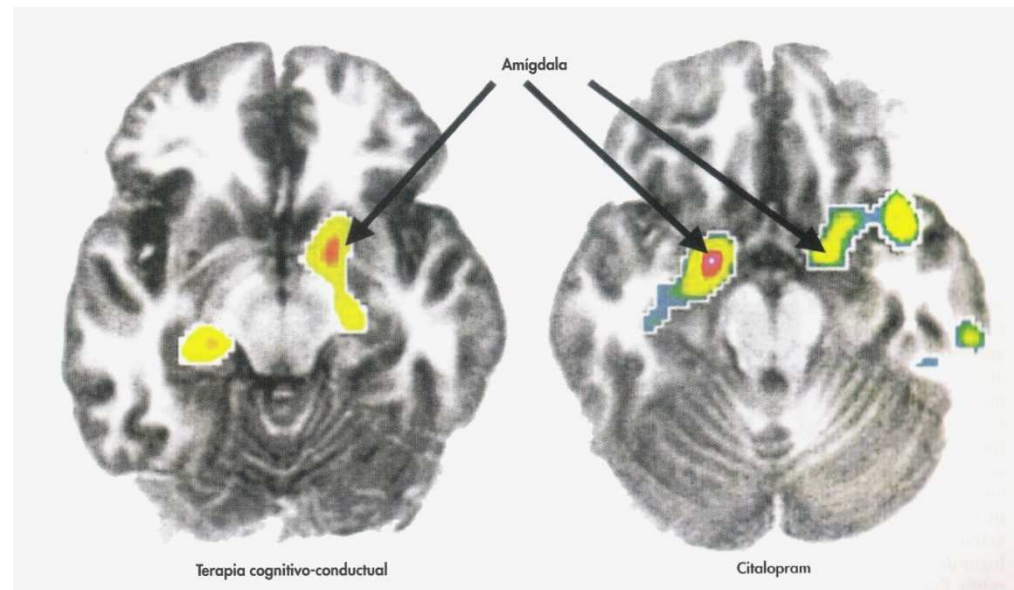
Brody & Martin, 2001. Estudio comparativo de TIP vs Venlafaxina y Paroxetina. Psicoterapia como fármaco terapia revertían alteraciones del CFP.

Godapple et al. 2004. Pacientes depresivo tratados con TCC vs. Paroxetina. Se veían cambios comunes aunque algunos diferían.

Psicoterapia III

Estudios pioneros

Furmark & Paquette, 2002. Pacientes con fobia social a través de tareas para estímulos fóbicos encontraron que TCC. Tanto como psicoterapia como citalopram mejoraron estímulos fóbicos asociados a la disminución de la actividad de la amígdala.



Psicoterapia IV

Tanto las investigaciones de imágenes de metabolismo basal (PET) como de respuesta a estímulos (RMf) han demostrado que la psicoterapia produce cambios en el cerebro y que estos pueden ser compartidos con la farmacoterapia, mientras que otros cambios son específicos de cada modalidad.

El uso combinado de Psicoterapia y Farmacoterapia mejora los resultados en los tratamientos. (Tyrrer et al., 2003; Zanarini et al., 2001)

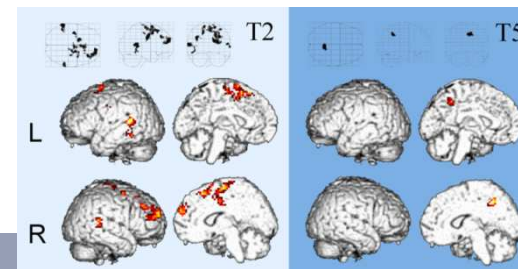
Psicoterapia V

Neural Correlates of Psychodynamic Psychotherapy in Borderline Personality Disorder. Lai et al., 2007.

- Medición NI por SPET
- Estimulación por imágenes (vídeo) de estrés emocional.
- Cambios en aumento de activación Frontal y modulación en áreas subcorticales

Effects of dialectic-behavioral-therapy. Schnell & Herpertz, 2006.

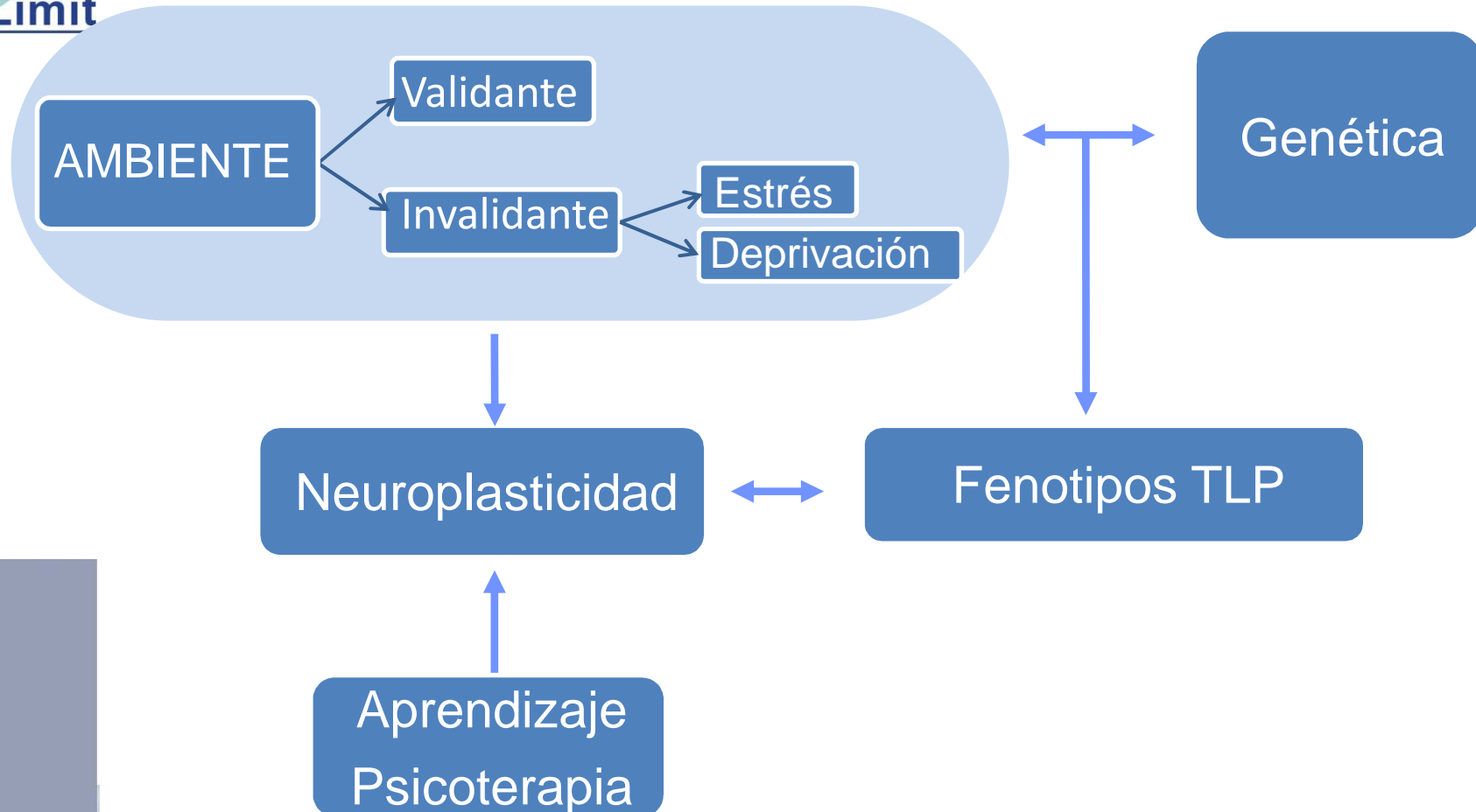
- RMf
- Estimulación por imágenes de estrés emocional
- Disminución de la reactividad de los estímulos negativos después de la terapia



Psicoterapia VI

dirigida a los fenotipos

institut
trastorn **Límit**

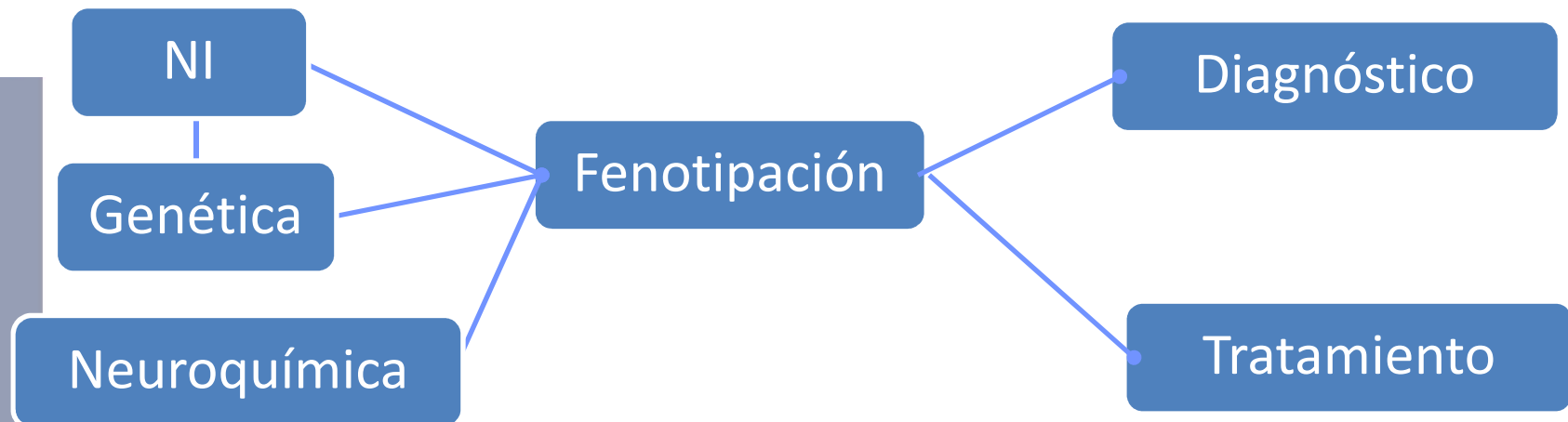


El fenotipo es la expresión del genotipo en un determinado ambiente con rasgos tanto físicos como conductuales.

Fenotipo y Genética

Psicoterapia hacia los endofenotipos

Esta alta sensibilidad de NI para observar cambios en el cerebro nos debe proporcionar un modo independiente de agrupar pacientes sobre las bases biológicas cercanas a la etiopatogénesis de la enfermedad.



Fenotipos propuestos

Oldham, Bender, 2004	Clarkin, Posner, 2005	Clarkin, 2006	Kernberg, Clarkin, Levi, 2009
1. Disregulación afectiva	1. Factor afectivo	1. Perfil Cluster A (TLP con personalidad paranoide)	1. Altos niveles de rasgos paranoides
2. Alteración cognitivo- perceptual	2. Factor identidad	2. Perfil Cluster B (TLP con personalidad narcisista)	2. Bajos niveles de rasgos antisociales, paranoides y agresividad
3. Descontrol de impulsos	3. Factor vinculado al control de impulsos	3. Perfil Cluster C (TLP personalidad evitativa)	3. Altos niveles de rasgos antisociales y agresividad

Fenotipos propuestos

Fenotipo de hipersensibilidad del TLP (Gunderson, 2009)

Modelo Genético-Ambiental del desarrollo.

Sistema de 5-HT y DA

Genética de vínculo desorganizado

Fenotipo Impulsivo del TLP

Agresión impulsiva

Alteraciones de NI en regiones 5-HT

Alelo corto transportador 5-HT

La NI nos ayuda a validar los fenotipos del TLP, observando las anomalías específicas de las áreas cerebrales implicadas en la regulación emocional y el proceso cognitivo complejo

Dianas Terapeúticas

Dirigir la intervención a mejorar las funciones del cortex pre-frontal y regular el sistema límbico (disfunción fronto-límbica)

Córtex Pre-Frontal:

Estimular la función reflexiva

- **Pensar/reflexionar nos hace cambiar y aumenta el volumen de nuestro cerebro (estudios)**
- **Ayudar a pensar en las consecuencias de las conductas**
- **Detectar para actuar. Observar y cambios en los sentimientos, para sacarlos y saber detectarlos**

Sistema Límbico:

- **Tolerancia al dolor**
- **Control impulsividad**
- **Mindfulness**
- **Habilidades de afectividad interpersonal**

Factores de confusión

Medicación Psicotrópica (Tebartz van Elst et al., 2003)

Comorbilidad del TLP
(autors)

Heterogeneidad del TLP

Diferencias de muestreo

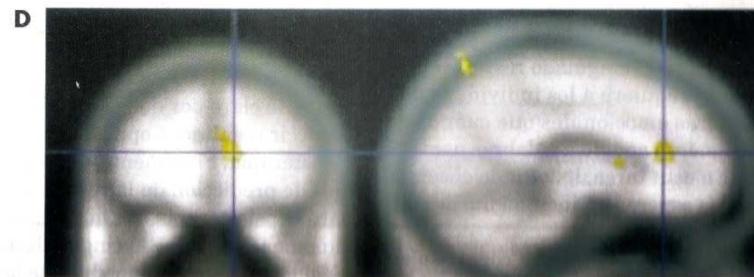
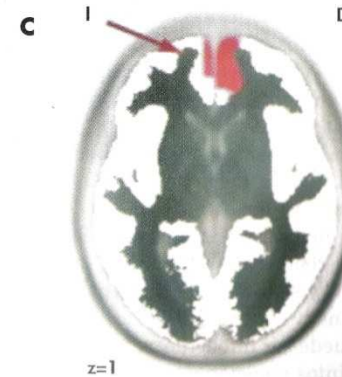
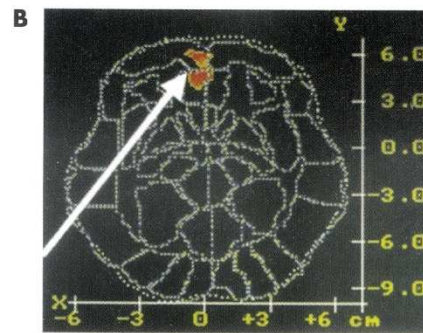
Diferencias en las respuestas al tratamiento

Respondedor vs. No respondedor

Predicción de Respuesta

La NI detectará, cuantificará el metabolismo del cerebro en regiones dependientes de los estímulos y características del paciente. Esta cuantificación de la respuesta puede permitir la “monitorización” de su tratamiento adecuado y podría proporcionar “marcadores tempranos” de probabilidad de éxito antes de que se observen cambios en el comportamiento.

Predicción de Respuesta





Neuroimagen

Fenotipos y
Genética

Disregulación
Emocional

INTEGRANDO

Dianas
Terapéuticas

Neuroplasticidad

Psicoterapia

Reversibilidad

Conclusiones

Los estudios de **NEUROIMAGEN** nos hacen observar una **DISFUNCIÓN FRONTO-LÍMBICA** en los pacientes TLP

Que dicha disfunción nos provoca un patrón de **DISREGULACIÓN EMOCIONAL** característicos de estos pacientes

Que a través de la propiedad de **NEUROPLASTICIDAD** cerebral pueden actuar en procesos como la memoria y el **APRENDIZAJE**

Que la **PSICOTERAPIA** es una forma de aprendizaje que puede producir **REVERSIBILIDAD** en la alteraciones observadas antes del tratamiento

Que las psicoterapias eficaces en el tratamiento del TLP tienen que dirigirse a **DIANAS TERAPÉUTICAS** cerebrales específicas de este trastorno.

Conclusiones

Que una de éstas, la **FUNCIÓN REFLEXIVA**, estimula y hace mejorar la activación del córtex prefrontal

Que los esfuerzos en la investigación actual tienden a presentar endo**FENOTIPOS** para medirlos **GENÉTICA**mente a través de la NI.

Por último, agradecer a la NI su contribución actual y futura para detectar los **FACTORES DE CONFUSIÓN** que nos dificultan el concretar aspectos etiopatogénicos.

Y como no, la labor de la NI en la **PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA** terapéutica detectando marcadores específicos tanto para la neuroplasticidad como para los distintos tratamientos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos.