

Hipersupresión de cortisol con dexametasona en el trastorno límite de la personalidad. Un estudio piloto

J. L. Carrasco^a, M. Díaz-Marsá^b, J. Ignacio Pastrana^b, R. Molina^b, L. Brotons^b y C. Horcajadas^b

^a Hospital Clínico San Carlos. ^b Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Enhanced suppression of cortisol after dexamethasone in borderline personality disorder. A pilot study

Resumen

Introducción. Algunos estudios han destacado la importancia de los acontecimientos traumáticos infantiles en la etiología del trastorno límite de la personalidad (TLP), sugiriendo que las alteraciones en los mecanismos de respuesta al estrés y en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) pudieran ser de importancia en la fisiopatología del trastorno límite de la personalidad. Algunos hallazgos preliminares sugieren que el TLP, al igual que el trastorno por estrés postraumático, presenta un estado de hiperreactividad del eje HHA con un aumento de la sensibilidad para la dexametasona.

Métodos. Catorce pacientes diagnosticados de TLP según criterios DSM-IV, sin episodio depresivo mayor actual ni historia de trastorno bipolar o psicótico, fueron comparados con 10 pacientes diagnosticados de otros trastornos de la personalidad. Se estudió el cortisol plasmático basal y tras un test oral con 0,25 mg de dexametasona.

Resultados. Nueve de 14 (64%) pacientes con TLP fueron supresores en la prueba frente a sólo dos de 10 (20%) pacientes con otros trastornos de la personalidad (chi cuadrado 4,6, df 18, $p < 0,05$). La reducción de las cifras de cortisol tras la prueba fue significativamente mayor (73%) en el grupo de TLP que en el grupo de otros trastornos de la personalidad (34%). Las concentraciones de cortisol basal, aunque menores en el grupo de TLP, no presentaron diferencias significativas.

Conclusiones. El TLP pudiera estar asociado a una hipersensibilidad de los mecanismos de retroinhibición del eje HHA al igual que el trastorno por estrés postraumático, lo que sugiere un posible papel de los acontecimientos traumáticos vitales en la patogénesis del trastorno.

Palabras clave: Trastorno límite de la personalidad.

Trauma. Cortisol. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Dexametasona. Abuso infantil.

Summary

Introduction. Some studies have suggested the etiological role of childhood traumatic events in borderline personality disorder (BPD), involving the stress response mechanisms and the activity of hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis. Recent preliminary results show that BPD, similar to that found in post-traumatic stress disorder (PTSD), might have a hypersensitive response to the dexamethasone test.

Methods. Fourteen BPD patients, diagnosed according to DSM-IV criteria, without a major depressive episode or history of bipolar or psychotic disorder, were compared with 10 patients with other personality disorders (OPD). Plasma cortisol was measured at baseline and following an oral test with 0.25 mg of dexamethasone.

Results. Nine out of 14 (64%) BPD patients were cortisol suppressors in the test versus only 2 out of 10 (20%) patients with other personality disorders (chi square 4.6, degree factors [df] 18, $p < 0.05$). The degree of cortisol suppression was significantly greater for BPD patients (73%) than for patients with other personality disorder (34%). Baseline cortisol concentrations, although lower in BPD patients, were not significantly different among groups.

Conclusions. BPD could be associated with hypersensitivity of feedback mechanisms of the HPA axis similar to PTSD, which suggests a possible role for traumatic experiences in the pathogenesis of the disorder.

Key words: Borderline personality disorder. Trauma. Cortisol. Hypothalamic-pituitary adrenal axis. Dexamethasone. Childhood abuse.

Correspondencia:

José Luis Carrasco Perera
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico San Carlos
Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: jcarrasco.hcsc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Con el término de trastorno límite de la personalidad (TLP) se conoce un síndrome caracterizado por la presencia de síntomas crónicos de inestabilidad afectiva, conductas impulsivas, autoagresiones y sentimientos de vacío que conllevan una alta morbilidad y mortalidad. Estos sín-

dromes son considerados como trastorno de la personalidad en el DSM-IV, lo que implica que se trata de un patrón anómalo de la personalidad que se hace evidente antes de los 18 años y persiste de manera inflexible hasta la edad adulta¹.

Aunque en su origen el término de trastorno límite tiene una raíz psicoanalítica, las investigaciones de las dos últimas décadas han mostrado una serie de hallazgos biológicos que sugieren la existencia de alteraciones fisiopatológicas en el trastorno. Los resultados más consistentes confirman la presencia de anomalías en la actividad serotoninérgica cerebral, incluyendo una respuesta aplanada de prolactina tras la administración de agonistas de serotonina², una disminución de la actividad monoaminoxidasa plaquetaria³ y una favorable respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotina⁴. Junto a ello se han descrito anomalías en la función de otros neurotransmisores como la noradrenalina⁵ y la acetilcolina⁶ que podrían estar involucrados en algunos de los síntomas del trastorno.

A raíz del descubrimiento de que una alta proporción de pacientes con trastorno límite han padecido traumas infantiles intensos o continuados, algunos estudios han tratado de relacionar este trastorno con los trastornos por estrés postraumático (TEPT) y con las alteraciones de los mecanismos de la respuesta al estrés. Estudios preliminares⁷ han encontrado que la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) en el TLP se parecería a la del TEPT en que en ambos casos se encontraría una supresión excesiva en el test de supresión del cortisol con dexametasona⁸. Esto sugeriría una hipersensibilización de los sistemas de retroinhibición del eje a nivel de los receptores glucocorticoideos (RG) hipofisarios.

Con el objeto de confirmar la hipersensibilización inhibitoria de los mecanismos de respuesta al estrés en los pacientes con TLP, en el presente trabajo se estudió la respuesta supresora de cortisol utilizando un estímulo mínimo de dexametasona con 0,25 mg.

MÉTODOS

De una muestra de 32 pacientes remitidos por los especialistas a la Unidad de Trastornos de la Personalidad del hospital se seleccionaron mediante entrevista estructurada aquellos que cumplían criterios diagnósticos de TLP. De la entrevista diagnóstica resultó una muestra de 16 pacientes con TLP. El resto fue diagnosticado de otros trastornos de la personalidad (n=10) y trastornos del eje I (n=4). De los trastornos de personalidad, tres fueron diagnosticados de trastorno histriónico de la personalidad y siete fueron diagnosticados de trastornos de la personalidad NOS o atípicos, puesto que reunían criterios de varios trastornos sin llegar a cumplimentar por completo los de ninguno de ellos. De los cuatro pacientes diagnosticados de trastornos del eje I, dos fueron trastornos depresivos breves recurrentes y otros dos fueron trastornos de la conducta alimentaria. Los pacientes seleccionados como TLP no tenían en su historia vital un diag-

nóstico asociado de trastorno bipolar o trastornos psicóticos y no presentaban en el momento del estudio un episodio depresivo mayor o un trastorno activo por dependencia de tóxicos. Los pacientes no habían recibido tratamiento psiquiátrico farmacológico en el último mes y no se permitió el consumo ocasional de ningún fármaco en la semana previa al momento del estudio. Dos pacientes con TLP no pudieron entrar en el estudio por no conseguir abstinencia absoluta de medicamentos. Todos los sujetos de la muestra fueron entrevistados por un psiquiatra mediante la entrevista diagnóstica del DSM-IV para ejes I y II (SCID I y II)⁹.

El primer día del estudio se realizaba una extracción de sangre a las 9 horas para determinación de cortisol plasmático. Esa misma noche, el paciente tomaba 0,25 mg de dexametasona por vía oral, realizándose otra extracción de sangre al día siguiente a las 9 horas para determinación de cortisol. Se consideraron criterios de supresión los habituales en la clínica, es decir, un cortisol posdexametasona menor o igual a 5 µg/dl.

El análisis estadístico incluyó comparación de frecuencias (chi cuadrado y prueba exacta de Fisher) para la comparación de las tasas de supresores entre los grupos y t de Student para comparación de las cifras de cortisol y de la intensidad de la supresión del mismo entre los grupos. Los procedimientos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 10.0.0.

RESULTADOS

Todos los pacientes seleccionados dieron su consentimiento para someterse al test de supresión con 0,25 mg de dexametasona. No se produjeron efectos adversos durante la prueba ni en los días posteriores.

Las cifras basales de cortisol (fig. 1) no presentaron diferencias significativas entre los TLP y los trastornos de la personalidad no límites (14,5 DE 8,8 frente a 17,4 DE 4,2). Los resultados del test de dexametasona con 0,25 mg (tabla 1) indican que nueve de los 14 pacientes diagnosticados de TLP fueron considerados supresores, es de-

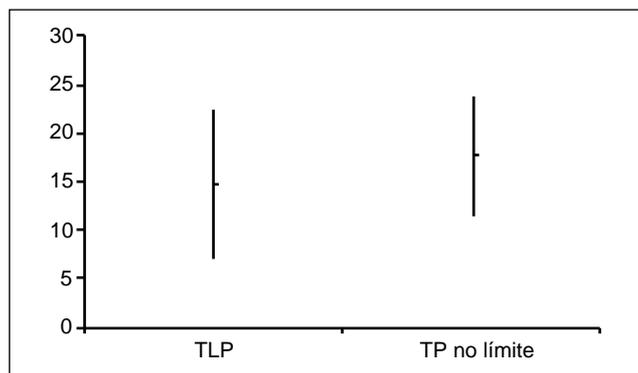


Figura 1. Cortisol plasmático en trastorno límite de la personalidad (TLP) y en trastornos de la personalidad no límites (TLP no límite).

TABLA 1. Porcentaje de supresores y no supresores

	<i>Trastorno límite de la personalidad</i>	<i>Trastornos de la personalidad no límites</i>
Supresión de cortisol con 0,25 mg dexametasona	9 (64 %)	2 (20 %)
No supresión de cortisol con 0,25 mg dexametasona	5 (36 %)	8 (80 %)

cir, presentaban un cortisol posdexametasona menor o igual a 5 µg/dl. Frente a ellos, en el grupo de trastornos de la personalidad no límite sólo dos de los 10 pacientes (20%) fueron supresores, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (chi cuadrado 4,608, df 1, $p=0,032$). La magnitud de la supresión del cortisol (fig. 2) fue significativamente mayor en el grupo de TLP (73,1%) que en el de trastorno de la personalidad no límite (40,3%) ($t=2,608$, df 18, $p=0,018$). La supresión del cortisol se correlacionaba significativamente con la cantidad de criterios de TLP presentes en los pacientes ($r=0,45$, $p>0,05$).

DISCUSIÓN

Los resultados preliminares de este estudio indican en principio una fuerte asociación entre el diagnóstico de TLP y la hipersupresión en el test de dexametasona. En este sentido coincide con la escasa literatura previa relacionada con esta tema. Grossman et al.⁷ encontraron una supresión excesiva de cortisol en un grupo de pacientes con TLP utilizando una dosis de 0,5 mg de dexametasona. Los autores encontraron también un significativo hipocortisolismo en su muestra al igual que en los estudios previos realizados en pacientes con TEPT⁸.

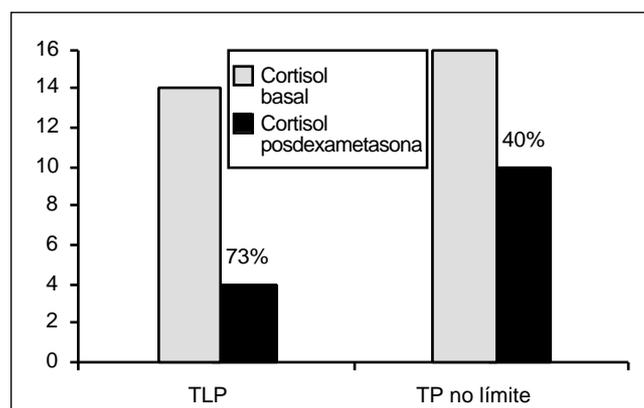


Figura 2. Porcentaje de supresión del cortisol plasmático en trastorno límite de la personalidad (TLP) y en trastornos de la personalidad no límites (TLP no límite).

La idea de investigar el funcionamiento del eje HHA con bajas dosis de dexametasona, TLP deriva del hallazgo de una respuesta hipersupresora en los pacientes con TEPT. En dichos pacientes se ha descrito una respuesta supresora de cortisol con 0,5 mg de dexametasona a la vez que un hipocortisolismo⁸. La relación entre el TLP y el TEPT es una consecuencia de la relación entre el TLP y el trauma infantil. Algunos estudios han encontrado una alta prevalencia de abuso infantil grave, tanto físico como sexual, en la historia de los pacientes con TLP^{10,11} y la gravedad del TLP podría estar correlacionada con la frecuencia de dichos abusos¹². Algunos autores se han atrevido a conceptualizar el TLP como una forma de TEPT complejo dada la presencia de síntomas disociativos, difusión de la identidad, impulsividad, somatización e inestabilidad afectiva¹³. Esto no significa que todos los pacientes con TLP que hayan experimentado abusos en la infancia presenten los síntomas clásicos del TEPT. Pero la investigación biológica de los mismos fenómenos puede dar una idea de la relación entre ambos trastornos, así como del papel que tiene el trauma en la neurobiología del TLP.

Los resultados de este estudio piloto sugieren que existe alguna particularidad biológica en el funcionamiento del eje HHA de los trastornos límite que provoca una respuesta hipersupresora a la dexametasona. Esta disfunción hipotálamo-hipofisaria ha sido apoyada por estudios recientes con una metodología de estudio del eje HHA más compleja. En esta línea, la respuesta de niveles plasmáticos de corticotropina a los test de hormona hipotalámica liberadora de corticotropina y de dexametasona combinados se encontró exacerbada en un grupo de mujeres con TLP¹⁴, sugiriendo también una excesiva reactividad de la respuesta de estrés.

Esta respuesta indica una sensibilidad aumentada para la retroinhibición y es probable que esté relacionada con un aumento de la densidad de RG como sugieren los estudios realizados en el TEPT. La utilización de análisis de radioligandos citosólicos ha permitido describir un aumento de la densidad de receptores de glucocorticoides en los linfocitos plasmáticos de los pacientes con TEPT⁸, lo que se considera un indicador de la densidad de los RG en el sistema nervioso central¹⁵. Este aumento de la densidad de los RG linfocitarios ha sido sugerida en los estudios piloto con TLP⁷, pero no ha sido estudiada en el presente trabajo. No se han encontrado cifras significativamente bajas de cortisol en el grupo de TLP en este trabajo, a diferencia de los estudios previos en TLP y en TEPT. Esto puede ser debido a la reducida muestra de este estudio piloto, aunque también puede deberse a la elevada desviación estándar de las cifras de cortisol en el grupo de TLP. Esta elevada variación intragrupo sugiere probablemente una heterogeneidad en los TLP que afecta a las concentraciones medias de cortisol.

Las alteraciones en los mecanismos de respuesta al estrés y en el funcionamiento del eje HHA son compatibles con las disfunciones de la actividad de la serotonina descritas consistentemente en los TLP^{2,3}. Las vías serotoninérgicas constituyen uno de los principales moduladores

del eje HHA. Por tanto, la alteración de la actividad serotoninérgica asociada con las conductas impulsivas de los individuos con TLP podría alterar la modulación y la del eje HHA de los mismos^{15,16}.

El estudio está limitado por la muestra reducida, de la que no se pueden extraer demasiadas conclusiones. Además, a falta de un grupo de controles sanos, el grupo comparativo de otros trastornos de la personalidad es un grupo indefinido nosológicamente y que puede ser heterogéneo. A pesar de ello se deduce de los resultados que la hipersensibilidad a la retroinhibición del eje HHA pudiera ser un elemento de la fisiopatología del TLP que debe ser investigado más extensamente. Se necesitan para ello muestras más amplias de pacientes y de controles sanos, así como definir submuestras más homogéneas de un trastorno tan heterogéneo como éste. Así, debe estudiarse si la hipersupresión se asocia al TLP en sí o a diferentes subtipos o dimensiones clínicas del mismo, a la vez que debe estudiarse su relación con los antecedentes traumáticos infantiles y con la evolución y respuesta terapéutica. Finalmente es preciso conocer si estas alteraciones reflejan un factor de estado del trastorno o un factor de rasgo de la personalidad. Puesto que el test de dexametasona es una prueba sencilla de realizar, podría convertirse, si los resultados se confirman, en un valioso indicador de aspectos del trastorno límite de la personalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4.ª ed. Barcelona: Masson; 1995.
2. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1990;46:587-99.
3. Soloff PH, Cornelius J, Foglia J, George A, Perel JM. Platelet MAO in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29(5):499-502.
4. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1081-8.
5. Coccaro EF, Lawrence T, Trestman RL. Growth hormone response to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and in healthy volunteers. *Psychiatric Res* 1991;39:129-39.
6. Steinberg BJ, Trestman RL, Siever LJ. The cholinergic and noradrenergic transmitter systems and affective instability in borderline personality disorder. En: Silk KR, editor. *Biological and neurobehavioral studies of borderline personality disorder*. Washington: American Psychiatric Press, 1994; p. 41-62.
7. Grossman R, Yehuda R, Siever LJ. The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1997;21(821):459-64.
8. Yehuda R, Southwick SM, Kristal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150: 83-6.
9. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The structured clinical interview for DSM-III R (SCID): history, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.
10. Zanarini MC, Gunderson JG, Marino MF. Childhood experiences of borderline patients. *Compr Psychiatry* 1989; 30:18-25.
11. Paris J, Weig-Frank H. A critical review of the role of childhood sexual abuse in the etiology of borderline personality disorder. *Can J Psychiatry* 1992;37:125-8.
12. New AS, Yehuda R, Steinberg B. Self-reported abuse and biological measures in personality disorders (abstract). *Biol Psychiatry* 1996;39:535.
13. Herman J. *Trauma and recovery*. New York: Basic Books, 1992.
14. Rinne T, De Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2002;52(11):1102-12.
15. Siever LJ, New AS, Kirrane MD, Novotny SH, Koenigsberg H, Grossman R. New biological strategies for personality disorders. En: Silk K, editor. *Biology of personality disorders*, 1998; p. 27-62.
16. Novotny S, Lowry MT. Short-term and long-term effects of p-chloroamphetamine on hippocampal serotonin and corticosteroid receptor levels. *Brain Res* 1995;684:19-25.