

**BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD**

Diego de la Vega Sánchez

Lucas Giner Jiménez

diegodlvs@gmail.com

Neurobiología, trastorno límite de personalidad, neuroquímica, neurotransmisión, neuroanatomía.

RESUMEN

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un trastorno mental grave, caracterizado por la inestabilidad emocional, el pobre control de impulsos, alteraciones en la identidad y en las relaciones interpersonales. Las repercusiones del TLP condicionan de manera muy significativa la vida de las personas que lo sufren. Se hipotetiza que el trastorno límite de la personalidad tiene un origen multifactorial en el que intervienen factores genéticos, neurobiológicos y ambientales.

En el presente trabajo se revisará la literatura científica disponible sobre la implicación de factores genéticos, neurobioquímicos y neuroanatómicos en la etiopatogenia, mantenimiento y presentación clínica del trastorno, así como posibles líneas futuras de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Se hipotetiza que el TLP tiene un origen multifactorial en el que intervienen factores genéticos neurobiológicos y ambientales (Winsper et al., 2016). Entre los factores ambientales la exposición a eventos estresantes en la infancia y la exposición a estrés agudo podrían explicar la aparición y reagudización de la sintomatología conductual (impulsividad, autoagresividad o clínica disociativa) o neurovegetativa (menor tono vagal y menor respuesta a al trauma)(Bourvis et al., 2017).

TLP y sistema endocrino

Thomas y cols llevaron a cabo una revisión sobre los estudios disponibles que sobre la relación entre el TLP y los niveles basales de cortisol (N. Thomas et al., 2018). De la revisión realizada extrajeron 12 artículos que analizaron con técnicas metanalíticas, obteniendo que los pacientes con TLP, frente a los controles, presentaban menores niveles de cortisol (-0.32, 95% CI -0.56 to -0.06, p=0.01).

BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD



El eje hipotálamo hipofisario adrenal es el encargado de mediar la respuesta del organismo al estrés, permitiendo nuestra adaptación a situaciones de riesgo. Los niveles de cortisol presentan incrementos relacionados con la exposición a situaciones estresantes psicosociales, lo que ha hecho que sean objetivo de estudio de numerosos trabajos sobre trastornos mentales (Tournikioti et al., 2018)(Aas et al., 2019)(Labad, 2018)(Juruena et al., 2018) incluidos sobre el TLP.

En el caso del Trastorno depresivo mayor, los estudios han reportado un mayores niveles de cortisol basales con una desensibilización del circuito de retroalimentación del eje Hipotálamo hipofisario adrenal (HHA) mientras que en otras patologías como el trastorno por estrés postraumático (TEPT) los niveles de cortisol se encuentran disminuidos con un eje HHA hiperactivado (Handwerker, 2009). Esta similitud con el TEPT resulta más interesante si tenemos en cuenta la posible reubicación del TLP dentro de grupo de los diagnósticos relacionados con el estrés (N. Thomas et al., 2018). Numerosos trabajos han descrito elevadas cifras de comorbilidad entre ambos trastornos, así entre el 24 y el 68% de los pacientes con TEPT también tienen TLP (Heffernan and Cloitre, 2000)(Zlotnick et al., 2002)(Pagura et al., 2010) y entre el 25 y el 39% de los pacientes con TLP presentan también un TEPT (Pagura et al., 2010)(Keuroghlian et al., 2015). Además, ambos trastornos presentan episodios disociativos, inestabilidad emocional, irritabilidad y episodios de agresividad, si bien los análisis de clase latentes permiten hacer distinciones entre ambos trastornos (Cloitre et al., 2014)

Neurotransmisión y TLP.

Se han implicado los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico y gabérgico en la etiopatogenia del TLP.

Los sistemas de transmisión del glutamato y el NMDA (N-metil-D-aspartato) están implicados en el neurodesarrollo, la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria (Kahn and Sommer, 2015; Snyder and Gao, 2013). En los pacientes TLP se ha observado una menor densidad sináptica y menor volumen del hipocampo y la amígdala, regiones en las que la neurotransmisión NMDA está muy presente regulando la memoria autobiográfica y los estados emocionales negativos (Ruocco et al., 2012). En un pequeño ensayo clínico con 33 participantes encontró que la memantina (hasta 20mg) como tratamiento coadyudante (al tratamiento habitual de antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del humor y psicoterapia) mejora la clínica del TLP (Kulkarni et al., 2018).



El gen del transportador de serotonina (SLC6A4) es clave en la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica. En este gen existe un polimorfismo en la región promotora denominado 5-HTTLPR que da lugar a dos alelos, una forma corta o "S" (delección) y la variante larga o "L" (inserción). Dicho gen ha sido asociado a sintomatología propia del TLP como la conducta suicida (Gonda et al., 2011) o la impulsividad (Wagner et al., 2009). En concreto, los sujetos TLP portadores de la forma "S" presentaban una mayor impulsividad que los portadores de la forma homocigótica "LL" cuando estaban expuestos a factores estresantes graves en la juventud.

La Catecol O-metiltransferasa (COMT) es una enzima encargada de la degradación de las catecolaminas (tales como la dopamina, adrenalina y noradrenalina) en los seres humanos. Los resultados en torno al papel de la COMT en el TLP son más contradictorios. En un trabajo pionero de Tadic y cols, con 160 pacientes TLP y 156 controles sanos analizaron la relación entre el polimorfismo COMTVal(158)Met y la variante del receptor serotoninérgico 5-HTTLPR S/L (18756498). Los resultados mostraron que el genotipo COMT Met(158)Met estaba sobrerrepresentado en los TLP frente a los controles ($P = 0.0085$; adjusted $P = 0.034$), mientras que no hallaron diferencias en los genotipos del 5-HTTLPR entre TLP y controles. Además, el genotipo COMT Met(158)Met estaba de nuevo sobrerrepresentado en aquellos pacientes TLP portadores de al menos un alelo S del 5-HTTLPR ($P = 0.0007$; adjusted $P = 0.028$), lo que sugiere una interacción entre ambos genotipos en la presentación del TLP (Tadic et al., 2010).

Este mismo grupo en un trabajo posterior con 112 mujeres con diagnóstico de TLP analizaron si la exposición a abusos sexuales en la infancia su impulsividad influía en la impulsividad y cuál era la influencia del polimorfismo COMTVal(158)Met. Observaron que aquellas expuestas a dichos abusos eran menos impulsivas ($P = 0.003$), así como que la impulsividad era menor en las portadoras del polimorfismo COMT Val(158)Val (Wagner et al., 2010).

Genética y TLP

A pesar de la ingente evidencia de una base genética del TLP (mediante estudios de adopción, gemelos y estudios familiares)(Amad et al., 2014; Bassir Nia et al., 2018), aun no podemos definir un modelo genético del mismo, hecho que se ve dificultado porque como en todos los trastornos mentales se entiende que el TLP es el resultado de las interacciones muy complejas entre factores genéticos y ambientales, con numerosos genes aportando un pequeño efecto (Perez-Rodriguez et al., 2018).

Los estudios de asociación con genes candidatos se han centrado en genes implicados en la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica (Ni et al., 2009).

BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD



En menor medida se han llevado a cabo estudios que analizaron la implicación de los genes del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) (Tadic et al., 2009); vasopresina (Vogel et al., 2012), o el receptor de sodio dependiente de voltaje SCN9A (Tadic et al., 2008).

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) realizados hasta la fecha en el TLP tampoco arrojan mucha luz. Es verdad que de momento estos estudios se han realizado con muestras relativamente pequeñas (no superiores a 1000 pacientes diagnosticados de TLP). En este estudio se identificaron dos genes, DPYD ($P=4.42 \times 10^{-7}$) y PKP4 ($P=8.67 \times 10^{-7}$), si bien los análisis de marcadores únicos no encontraron asociaciones significativas. La conclusión más importante que se extrajo de este estudio fue la relación del TLP con otros trastornos como la Esquizofrenia, el Trastorno Bipolar y el Trastorno depresivo Mayor (Witt et al., 2017).

En un reciente estudio de gemelos se señalaba que el peso de la genética podría situarse en torno al 51% frente al 49% que se atribuiría específicamente a factores ambientales (Distel et al., 2011, 2010). Aunque elevada, la heredabilidad por sí sola no basta para explicar la aparición del TLP, por lo que resulta necesario abordar la interacción predisposición genética y ambiente. Los modelos explicativos que pretenden aclarar la génesis de los trastornos mentales a través de la interacción genética-ambiente están en revisión constante (para una actualización consultar Tsuang (Tsuang et al., 2004), Kendler (Kendler and Eaves, 1986), Karg (Karg and Sen, 2012) y Jaenisch (Jaenisch and Bird, 2003)). La regulación epigenética es responsable en parte de la interacción entre la carga genética y el ambiente, induciendo cambios en la expresión de los genes sin alterar las secuencias de ADN (Nestler et al., 2016). Como ejemplo encontramos la metilación del ADN, responsable de la silenciación y sobreexpresión de genes (Yang et al., 2014), que está mediada por los factores ambientales. De este modo, el organismo puede ante determinados estímulos regular la expresión genética y adaptarse al ambiente (Baker-Andresen et al., 2013). En el caso del TLP se han encontrado alteraciones en la regulación epigenética mediante metilación (Teschler et al., 2013), implicando a los receptores HTR2A, monoaminooxidasa A y B (MAO-A y MAO-B), Catecol O-metiltransferasa (COMT), el receptor glucocorticoide (GR/NR3C1) (Dammann et al., 2011) y el FNDC (Perroud et al., 2013). En un estudio con 44 pacientes tratados con TLP observaron que la metilación de los genes APBA3 and MCF2, cuya metilación está alterada en los TLP (Baker-Andresen et al., 2013), se reducía en aquellos pacientes que responden a la terapia dialéctica conductual (Knoblich et al., 2018). Estos resultados indican la sensibilización de la metilación como respuesta a los factores ambientales y el potencial uso para medir la respuesta a los tratamientos.

BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD



Sin embargo, de nuevo los resultados son a menudo inconsistentes; así en un estudio se encontraron resultados contradictorios respecto a la metilación del FNDC dependiendo de si la muestra procedía de la sangre o de saliva (M. Thomas et al., 2018).

Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen estructural han encontrado descensos en la materia gris de la corteza orbitofrontal (Chanen et al., 2008), del complejo amígdala e hipocampo (Niedtfeld et al., 2013) y un incremento de la materia gris en la corteza cingulada posterior y de la región precúnea (Jin et al., 2016).

Las regiones cerebrales que han sido implicadas en mayor medida con el TLP son el sistema límbico y la corteza frontal, regiones en las que se regula la impulsividad, agresividad o la reactividad emocional (Cattane et al., 2017).

En un metanálisis por Roucco y cols revisaron 11 estudios de resonancia magnética (205 TLP y 222 controles sanos), encontrando un que el hipocampo presentaba una reducción del 11% y la amígdala del 13% en los TLP frente a los controles, reducciones que persistieron tras controlar factores como la toma de tratamiento, o comorbilidades (depresión, trastorno de estrés postraumático-TEPT- o trastorno por uso de sustancias)(Ruocco et al., 2012). A la vista de estos resultados propusieron que el menor volumen del hipocampo y la amígdala podrían ser un endofenotipo del TLP.

La relación del TEPT y el TLP y su efecto sobre los volúmenes de la amígdala sigue sin estar aclarada. En ambas entidades se han descrito reducciones de los volúmenes de estas estructuras si bien, existiendo trabajos que indican que dicha reducción sólo es significativa en los TLP cuando se presenta de forma comórbida con el TEPT (Schmahl et al., 2009)(Weniger et al., 2009), y otros que indican que dicha reducción existe siempre en los TLP (Driessen et al., 2000; Rusch et al., 2003; Tebartz van Elst et al., 2003).

Los estudios de neuroimagen funcional también han mejorado nuestro conocimiento sobre las bases neurobiológicas del TLP. Así la disregulación emocional se ha asociado con el descenso en la actividad prefrontal y el aumento de la actividad de la amígdala (Silvers et al., 2016) o las dificultades en la cognición social con activación de la ínsula o la amígdala (Mier et al., 2013).

Opioides

Bandelow intentó explicar el origen del TLP a través del sistema opioide endógeno (SOE), según la cual los cambios neurobiológicos tendrían como sustrato una alteración de dicho sistema, consistente en una posible reducción de la sensibilidad a los receptores de endorfinas o un nivel bajo de opioides endógenos, además de una respuesta excesiva mediada por los dichos receptores (Bandelow and Wedekind, 2015).

BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD



La implicación del sistema opioide podría explicar la presencia del dolor como un elemento esencial en la presentación del TLP. Es bien conocida la alta frecuencia de conductas suicidas y autolesivas en los pacientes TLP, descritas en muchas ocasiones como medios para aliviar el dolor psíquico. En los últimos años se ha extendido la creencia de que los mecanismos subyacentes al dolor físico son comunes a los del dolor mental (Courtet and Olie, 2019; Rizvi et al., 2017), hecho observado en la relación entre los trastornos depresivos y síndromes dolorosos como la fibromialgia o el dolor neuropático, o en la relación entre suicidio, depresión y dolor físico (Campbell et al., 2015). En los pacientes TLP es frecuente de este modo que ante acontecimientos vitales estresantes surjan conductas lesivas o suicidas como vías de escape.

Las beta-endorfinas son parte de nuestra respuesta endógena al dolor, proporcionándonos alivio ante situaciones estresantes (Bandelow et al., 2010). En los pacientes TLP parece existir una menor percepción al dolor agudo (Bohus et al., 2000; Fillingim and Edwards, 2005) lo que pudiera ser un mecanismo de afrontamiento ante situaciones dolorosas a iniciado tras la exposición a eventos traumáticos (Russ et al., 1992).

En estudios de imagen se han encontrado más receptores μ -opiáceo libres, lo que ha sido interpretado como un déficit en los niveles basales de opioides endógenos. Este menor nivel sería el posible origen de los sentimientos negativos de vacío y malestar crónico y a su vez explicaría la necesidad de compensarlos mediante el consumo de opioides o mediante la gratificación de las conductas autolesivas (Bassir Nia, 2018; Frankenburg et al., 2014; Vest and Tragesser, 2019). Por otro lado, el menor nivel basal disponible de opioides hablaría de una mayor reserva de los mismos lo que permitiría a los sujetos con TLP responder ante eventos traumatizantes agudos (Prossin et al., 2010).

Oxitocina

Dentro de la clínica del TLP se considera que es nuclear la existencia de un miedo patológico al abandono y relaciones interpersonales inestables, caóticas, marcadas por las alteraciones en la cognición social: distorsiones en la atribución de sentimientos, comportamientos e intenciones del otro. La oxitocina actúa como un regulador social, con un papel fundamental en las relaciones de afiliación como las parenterales (reforzando el rol de cuidador de los progenitores) o en la relaciones sentimentales (Francis et al., 2000; Grewen et al., 2005). Dados estos antecedentes no ha resultado extraño encontrar hallazgos interesantes del papel de la oxitocina en los sujetos con TLP.



Así se han visto niveles menores de Oxitocina en personas TLP frente a controles, relacionándose con historias de malos tratos en la infancia (Bertsch et al., 2013), con un patrón no resuelto de apego (Unresolved Attachment Representations)(Jobst et al., 2016).

Servan y cols realizaron una revisión sistemática sobre el papel de la Oxitocina en el tratamiento de la cognición social en sujetos con TLP (Servan et al., 2018). De su revisión se extrae que la oxitocina puede tener un papel beneficioso en la mejora del reconocimiento de emociones y en la hipervigilancia de amenazas sociales. Sin embargo no encontraron datos que apoyaran su utilidad en la mejora de la empatía, expresión de emociones, solución de problemas, y que de hecho podría ser perjudicial en la confianza (Ebert et al., 2013)(Brune et al., 2015) y la cooperación con otros (Bartz et al., 2011). La oxitocina parece tener un efecto paradójico en las personas con TLP. Mientras que en sujetos sanos la oxitocina mejora la confianza y la atracción hacia otros en sujetos sanos (Theodoridou et al., 2009), en los sujetos con TLP el efecto fue el contrario (Bartz et al., 2011; Ebert et al., 2013). Se ha postulado que este efecto paradójico de la oxitocina vendría dado por la existencia de experiencias traumáticas en la infancia y los patrones de afiliación previos (Ebert et al., 2013).

CONCLUSIÓN

De forma resumida se ha intentado proporcionar una visión actualizada de nuestro conocimiento sobre la neurobiología del TLP. Así, en los últimos años se han hecho aportaciones notables y muy dispares, en campos como la neuroimagen, la neurobioquímica y la genética. Los resultados son aún limitados y en ocasiones puntuales contradictorios lo que aún no nos permite sistematizar dichos hallazgos y elaborar un modelo que englobe todos estos resultados, pero es de esperar que en los sucesivos años, a través de nuevos estudios con distintos diseños y mayores muestras se encuentren resultados consistentes.

**BIBLIOGRAFÍA**

Aas, M., Pizzagalli, D.A., Laskemoen, J.F., Reponen, E.J., Ueland, T., Melle, I., Agartz, I., Steen, N.E., Andreassen, O.A., 2019. Elevated hair cortisol is associated with childhood maltreatment and cognitive impairment in schizophrenia and in bipolar disorders. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.011>

Amad, A., Ramoz, N., Thomas, P., Jardri, R., Gorwood, P., 2014. Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 40, 6–19. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.003>

Baker-Andresen, D., Ratnu, V.S., Bredy, T.W., 2013. Dynamic DNA methylation: a prime candidate for genomic metaplasticity and behavioral adaptation. *Trends Neurosci.* 36, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.09.003>

Bandelow, B., Schmahl, C., Falkai, P., Wedekind, D., 2010. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychol. Rev.* 117, 623–636. <https://doi.org/10.1037/a0018095>

Bandelow, B., Wedekind, D., 2015. Possible role of a dysregulation of the endogenous opioid system in antisocial personality disorder. *Hum. Psychopharmacol.* 30, 393–415. <https://doi.org/10.1002/hup.2497>

Bartz, J., Simeon, D., Hamilton, H., Kim, S., Crystal, S., Braun, A., Vicens, V., Hollander, E., 2011. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6, 556–563. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq085>

Bassir Nia, A., 2018. Opioid addiction and borderline personality disorder. *Am. J. Addict.* 27, 54–55. <https://doi.org/10.1111/ajad.12664>

Bassir Nia, A., Eveleth, M.C., Gabbay, J.M., Hassan, Y.J., Zhang, B., Perez-Rodriguez, M.M., 2018. Past, present, and future of genetic research in borderline personality disorder. *Curr. Opin. Psychol.* 21, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.09.002>

Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I.D., Herpertz, S.C., 2013. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm. Behav.* 63, 424–429. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.013>

Bohus, M., Limberger, M., Ebner, U., Glocker, F.X., Schwarz, B., Wernz, M., Lieb, K., 2000. Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry Res.* 95, 251–260.



Bourvis, N., Aouidad, A., Cabelguen, C., Cohen, D., Xavier, J., 2017. How Do Stress Exposure and Stress Regulation Relate to Borderline Personality Disorder? *Front. Psychol.* 8, 2054. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02054>

Brune, M., Kolb, M., Ebert, A., Roser, P., Edel, M.-A., 2015. Nonverbal communication of patients with borderline personality disorder during clinical interviews: a double-blind placebo-controlled study using intranasal oxytocin. *J. Nerv. Ment. Dis.* 203, 107–111. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000240>

Campbell, G., Bruno, R., Darke, S., Degenhardt, L., 2015. Associations of borderline personality with pain, problems with medications and suicidality in a community sample of chronic non-cancer pain patients prescribed opioids for pain. *Gen. Hosp. Psychiatry* 37, 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2015.05.004>

Cattane, N., Rossi, R., Lanfredi, M., Cattaneo, A., 2017. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC Psychiatry* 17, 221. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1383-2>

Chanen, A.M., Velakoulis, D., Carison, K., Gaunson, K., Wood, S.J., Yuen, H.P., Yucel, M., Jackson, H.J., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2008. Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 163, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.007>

Cloitre, M., Garvert, D.W., Weiss, B., Carlson, E.B., Bryant, R.A., 2014. Distinguishing PTSD, Complex PTSD, and Borderline Personality Disorder: A latent class analysis. *Eur. J. Psychotraumatol.* 5. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v5.25097>

Courtet, P., Olie, E., 2019. [Social pain at the core of suicidal behavior]. *Encephale.* 45 Suppl 1, S7–S12. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.09.005>

Dammann, G., Teschler, S., Haag, T., Altmüller, F., Tuczek, F., Dammann, R.H., 2011. Increased DNA methylation of neuropsychiatric genes occurs in borderline personality disorder. *Epigenetics* 6, 1454–1462. <https://doi.org/10.4161/epi.6.12.18363>

Distel, M.A., Middeldorp, C.M., Trull, T.J., Derom, C.A., Willemsen, G., Boomsma, D.I., 2011. Life events and borderline personality features: the influence of gene-environment interaction and gene-environment correlation. *Psychol. Med.* 41, 849–860. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001297>

Distel, M.A., Willemsen, G., Ligthart, L., Derom, C.A., Martin, N.G., Neale, M.C., Trull, T.J., Boomsma, D.I., 2010. Genetic covariance structure of the four main features of borderline personality disorder. *J. Pers. Disord.* 24, 427–444. <https://doi.org/10.1521/pedi.2010.24.4.427>



Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., Osterheider, M., Petersen, D., 2000. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1115–1122.

Ebert, A., Kolb, M., Heller, J., Edel, M.-A., Roser, P., Brune, M., 2013. Modulation of interpersonal trust in borderline personality disorder by intranasal oxytocin and childhood trauma. *Soc. Neurosci.* 8, 305–313. <https://doi.org/10.1080/17470919.2013.807301>

Filligim, R.B., Edwards, R.R., 2005. Is self-reported childhood abuse history associated with pain perception among healthy young women and men? *Clin. J. Pain* 21, 387–397.

Francis, D.D., Champagne, F.C., Meaney, M.J., 2000. Variations in maternal behaviour are associated with differences in oxytocin receptor levels in the rat. *J. Neuroendocrinol.* 12, 1145–1148.

Frankenburg, F.R., Fitzmaurice, G.M., Zanarini, M.C., 2014. The use of prescription opioid medication by patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 10-year follow-up study. *J. Clin. Psychiatry* 75, 357–361. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08557>

Gonda, X., Fountoulakis, K.N., Harro, J., Pompili, M., Akiskal, H.S., Bagdy, G., Rihmer, Z., 2011. The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J. Psychopharmacol.* 25, 857–866. <https://doi.org/10.1177/0269881110376693>

Grewen, K.M., Girdler, S.S., Amico, J., Light, K.C., 2005. Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. *Psychosom. Med.* 67, 531–538. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000170341.88395.47>

Handwerker, K., 2009. Differential patterns of HPA activity and reactivity in adult posttraumatic stress disorder and major depressive disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 17, 184–205. <https://doi.org/10.1080/10673220902996775>

Heffernan, K., Cloitre, M., 2000. A comparison of posttraumatic stress disorder with and without borderline personality disorder among women with a history of childhood sexual abuse: etiological and clinical characteristics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 188, 589–595.

Jaenisch, R., Bird, A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.* 33 Suppl, 245–254. <https://doi.org/10.1038/ng1089>



Jin, X., Zhong, M., Yao, S., Cao, X., Tan, C., Gan, J., Zhu, X., Yi, J., 2016. A Voxel-Based Morphometric MRI Study in Young Adults with Borderline Personality Disorder. *PLoS One* 11, e0147938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147938>

Jobst, A., Padberg, F., Mauer, M.-C., Daltrozzo, T., Bauriedl-Schmidt, C., Sabass, L., Sarubin, N., Falkai, P., Renneberg, B., Zill, P., Gander, M., Buchheim, A., 2016. Lower Oxytocin Plasma Levels in Borderline Patients with Unresolved Attachment Representations. *Front. Hum. Neurosci.* 10, 125. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00125>

Juruena, M.F., Bocharova, M., Agustini, B., Young, A.H., 2018. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J. Affect. Disord.* 233, 45–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052>

Kahn, R.S., Sommer, I.E., 2015. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 20, 84–97. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.66>

Karg, K., Sen, S., 2012. Gene x environment interaction models in psychiatric genetics. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 12, 441–462. https://doi.org/10.1007/7854_2011_184

Kendler, K.S., Eaves, L.J., 1986. Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 143, 279–289. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.3.279>

Keuroghlian, A.S., Gunderson, J.G., Pagano, M.E., Markowitz, J.C., Ansell, E.B., Shea, M.T., Morey, L.C., Sanislow, C., Grilo, C.M., Stout, R.L., Zanarini, M.C., McGlashan, T.H., Skodol, A.E., 2015. Interactions of borderline personality disorder and anxiety disorders over 10 years. *J. Clin. Psychiatry* 76, 1529–1534. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09748>

Knoblich, N., Gundel, F., Bruckmann, C., Becker-Sadzio, J., Frischholz, C., Nieratschker, V., 2018. DNA methylation of APBA3 and MCF2 in borderline personality disorder: Potential biomarkers for response to psychotherapy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 28, 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.010>

Kulkarni, J., Thomas, N., Hudaib, A.-R., Gavrilidis, E., Grigg, J., Tan, R., Cheng, J., Arnold, A., Gurvich, C., 2018. Effect of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist Memantine as Adjunctive Treatment in Borderline Personality Disorder: An Exploratory, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *CNS Drugs* 32, 179–187. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0506-8>

Labad, J., 2018. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 102, 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.028>



Mier, D., Lis, S., Esslinger, C., Sauer, C., Hagenhoff, M., Ulferts, J., Gallhofer, B., Kirsch, P., 2013. Neuronal correlates of social cognition in borderline personality disorder. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 8, 531–537. <https://doi.org/10.1093/scan/nss028>

Nestler, E.J., Pena, C.J., Kundakovic, M., Mitchell, A., Akbarian, S., 2016. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist* 22, 447–463. <https://doi.org/10.1177/1073858415608147>

Ni, X., Chan, D., Chan, K., McMain, S., Kennedy, J.L., 2009. Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.10.022>

Niedtfeld, I., Schulze, L., Krause-Utz, A., Demirakca, T., Bohus, M., Schmahl, C., 2013. Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One* 8, e65824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065824>

Pagura, J., Stein, M.B., Bolton, J.M., Cox, B.J., Grant, B., Sareen, J., 2010. Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *J. Psychiatr. Res.* 44, 1190–1198. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.016>

Perez-Rodriguez, M.M., Bulbena-Cabre, A., Bassir Nia, A., Zipursky, G., Goodman, M., New, A.S., 2018. The Neurobiology of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 41, 633–650. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.012>

Perroud, N., Salzmann, A., Prada, P., Nicastro, R., Hoeppli, M.E., Furrer, S., Ardu, S., Krejci, I., Karege, F., Malafosse, A., 2013. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Transl. Psychiatry* 3, e207. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.140>

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* 167, 925–933. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091348>

Rizvi, S.J., Iskric, A., Calati, R., Courtet, P., 2017. Psychological and physical pain as predictors of suicide risk: evidence from clinical and neuroimaging findings. *Curr. Opin. Psychiatry* 30, 159–167. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000314>

Ruocco, A.C., Amirthavasagam, S., Zakzanis, K.K., 2012. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res.* 201, 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.02.012>

BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD



Rusch, N., van Elst, L.T., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H.-J., Thiel, T., Schmahl, C., Bohus, M., Lieb, K., Hesslinger, B., Hennig, J., Ebert, D., 2003. A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage* 20, 385–392.

Russ, M.J., Roth, S.D., Lerman, A., Kakuma, T., Harrison, K., Shindledecker, R.D., Hull, J., Mattis, S., 1992. Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry* 32, 501–511.

Schmahl, C., Berne, K., Krause, A., Kleindienst, N., Valerius, G., Vermetten, E., Bohus, M., 2009. Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 289–295.

Servan, A., Brunelin, J., Poulet, E., 2018. The effects of oxytocin on social cognition in borderline personality disorder. *Encephale.* 44, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.11.001>

Silvers, J.A., Hubbard, A.D., Biggs, E., Shu, J., Fertuck, E., Chaudhury, S., Grunebaum, M.F., Weber, J., Kober, H., Chesin, M., Brodsky, B.S., Koenigsberg, H., Ochsner, K.N., Stanley, B., 2016. Affective lability and difficulties with regulation are differentially associated with amygdala and prefrontal response in women with Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 254, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.009>

Snyder, M.A., Gao, W.-J., 2013. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front. Cell. Neurosci.* 7, 31. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00031>

Tadic, A., Baskaya, O., Victor, A., Lieb, K., Hoppner, W., Dahmen, N., 2008. Association analysis of SCN9A gene variants with borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res.* 43, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.006>

Tadic, A., Elsasser, A., Storm, N., Baade, U., Wagner, S., Baskaya, O., Lieb, K., Dahmen, N., 2010. Association analysis between gene variants of the tyrosine hydroxylase and the serotonin transporter in borderline personality disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 45–58. <https://doi.org/10.3109/15622970903406226>

Tadic, A., Elsasser, A., Victor, A., von Cube, R., Baskaya, O., Wagner, S., Lieb, K., Hoppner, W., Dahmen, N., 2009. Association analysis of serotonin receptor 1B (HTR1B) and brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in Borderline personality disorder. *J. Neural Transm.* 116, 1185–1188. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0264-3>

Tebartz van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Lieb, K., Bohus, M., Hennig, J., Ebert, D., 2003. Frontolimbic brain abnormalities in patients with



borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 54, 163–171.

Teschler, S., Bartkuhn, M., Kunzel, N., Schmidt, C., Kiehl, S., Dammann, G., Dammann, R., 2013. Aberrant methylation of gene associated CpG sites occurs in borderline personality disorder. *PLoS One* 8, e84180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084180>

Theodoridou, A., Rowe, A.C., Penton-Voak, I.S., Rogers, P.J., 2009. Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Horm. Behav.* 56, 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.019>

Thomas, M., Knoblich, N., Wallisch, A., Glowacz, K., Becker-Sadzio, J., Gundel, F., Bruckmann, C., Nieratschker, V., 2018. Increased BDNF methylation in saliva, but not blood, of patients with borderline personality disorder. *Clin. Epigenetics* 10, 109. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0544-6>

Thomas, N., Gurvich, C., Hudaib, A.-R., Gavriliadis, E., Kulkarni, J., 2018. Systematic review and meta-analysis of basal cortisol levels in Borderline Personality Disorder compared to non-psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinology* 102, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.009>

Tournikioti, K., Dikeos, D., Alevizaki, M., Michopoulos, I., Ferentinos, P., Porichi, E., Soldatos, C.R., Douzenis, A., 2018. Hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis parameters and neurocognitive evaluation in patients with bipolar disorder. *Psychiatrike* 29, 199–208. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2018.293.199>

Tsuang, M.T., Bar, J.L., Stone, W.S., Faraone, S. V, 2004. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry* 3, 73–83.

Vest, N., Tragesser, S., 2019. Borderline Features and Prescription Opioid Misuse in a Substance Use Disorder Treatment Sample. *Subst. Use Misuse* 54, 166–175. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1512626>

Vogel, F., Wagner, S., Baskaya, O., Leuenberger, B., Mobascher, A., Dahmen, N., Lieb, K., Tadic, A., 2012. Variable number of tandem repeat polymorphisms of the arginine vasopressin receptor 1A gene and impulsive aggression in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr. Genet.* 22, 105–106. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32834accad>

Wagner, S., Baskaya, O., Anicker, N.J., Dahmen, N., Lieb, K., Tadic, A., 2010. The catechol o-methyltransferase (COMT) val(158)met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 110–117. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01501.x>

BASES BIOLÓGICAS DEL TRASTORNO LÍMITE DE PERSONALIDAD



Wagner, S., Baskaya, O., Lieb, K., Dahmen, N., Tadic, A., 2009. The 5-HTTLPR polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *J. Psychiatr. Res.* 43, 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.004>

Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U., Irle, E., 2009. Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 34, 383–388.

Winsper, C., Marwaha, S., Lereya, S.T., Thompson, A., Eyden, J., Singh, S.P., 2016. A systematic review of the neurobiological underpinnings of borderline personality disorder (BPD) in childhood and adolescence. *Rev. Neurosci.* 27, 827–847. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0026>

Witt, S.H., Streit, F., Jungkunz, M., Frank, J., Awasthi, S., Reinbold, C.S., Treutlein, J., Degenhardt, F., Forstner, A.J., Heilmann-Heimbach, S., Dietl, L., Schwarze, C.E., Schendel, D., Strohmaier, J., Abdellaoui, A., Adolfsson, R., Air, T.M., Akil, H., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Andreassen, O.A., Babadjanova, G., Bass, N.J., Bauer, M., Baune, B.T., Bellivier, F., Bergen, S., Bethell, A., Biernacka, J.M., Blackwood, D.H.R., Boks, M.P., Boomsma, D.I., Borglum, A.D., Borrmann-Hassenbach, M., Brennan, P., Budde, M., Buttenschon, H.N., Byrne, E.M., Cervantes, P., Clarke, T.-K., Craddock, N., Cruceanu, C., Curtis, D., Czerski, P.M., Dannlowski, U., Davis, T., de Geus, E.J.C., Di Florio, A., Djurovic, S., Domenici, E., Edenberg, H.J., Etain, B., Fischer, S.B., Forty, L., Fraser, C., Frye, M.A., Fullerton, J.M., Gade, K., Gershon, E.S., Giegling, I., Gordon, S.D., Gordon-Smith, K., Grabe, H.J., Green, E.K., Greenwood, T.A., Grigoriou-Serbanescu, M., Guzman-Parra, J., Hall, L.S., Hamshere, M., Hauser, J., Hautzinger, M., Heilbronner, U., Herms, S., Hitturlingappa, S., Hoffmann, P., Holmans, P., Hottenga, J.-J., Jamain, S., Jones, I., Jones, L.A., Jureus, A., Kahn, R.S., Kammerer-Ciernioch, J., Kirov, G., Kittel-Schneider, S., Kloiber, S., Knott, S. V, Kogevinas, M., Landen, M., Leber, M., Leboyer, M., Li, Q.S., Lissowska, J., Lucae, S., Martin, N.G., Mayoral-Cleries, F., McElroy, S.L., McIntosh, A.M., McKay, J.D., McQuillin, A., Medland, S.E., Middeldorp, C.M., Milaneschi, Y., Mitchell, P.B., Montgomery, G.W., Morken, G., Mors, O., Muhleisen, T.W., Muller-Myhsok, B., Myers, R.M., Nievergelt, C.M., Nurnberger, J.I., O'Donovan, M.C., Loohuis, L.M.O., Ophoff, R., Oruc, L., Owen, M.J., Paciga, S.A., Penninx, B.W.J.H., Perry, A., Pfennig, A., Potash, J.B., Preisig, M., Reif, A., Rivas, F., Rouleau, G.A., Schofield, P.R., Schulze, T.G., Schwarz, M., Scott, L., Sinnamon, G.C.B., Stahl, E.A., Strauss, J., Turecki, G., Van der Auwera, S., Vedder, H., Vincent, J.B., Willemsen, G., Witt, C.C., Wray, N.R., Xi, H.S., Tadic, A., Dahmen, N., Schott, B.H., Cichon, S., Nothen, M.M., Ripke, S., Mobascher, A., Rujescu, D., Lieb, K., Roepke, S., Schmahl, C., Bohus, M., Rietschel, M., 2017. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar



INTERPSIQUIS

**XX Congreso Virtual Internacional
de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental**

1 a 12 de abril de 2019

disorder, major depression and schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 7, e1155.
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.115>

Yang, X., Han, H., De Carvalho, D.D., Lay, F.D., Jones, P.A., Liang, G., 2014. Gene body methylation can alter gene expression and is a therapeutic target in cancer. *Cancer Cell* 26, 577–590. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.028>

Zlotnick, C., Rothschild, L., Zimmerman, M., 2002. The role of gender in the clinical presentation of patients with borderline personality disorder. *J. Pers. Disord.* 16, 277–282.