

FOCUS

APA LIFELONG LEARNING IN PSYCHIATRY

Trastornos de la personalidad (I)

FOCUS, artículos seleccionados para la edición en español

*Guest Editors: John M. Oldham, MD
J. Christopher Fowler, PhD*

Editores:
Deborah J. Hales, MD
Mark Hyman Rapaport, MD



KASTR057

FOCUS APA LIFELONG LEARNING IN PSYCHIATRY *Trastornos de la personalidad (I)*

MT

Editado por Medical Trends S.L.

FOCUS

APA LIFELONG LEARNING IN PSYCHIATRY

Trastornos de la personalidad (I)

*Guest Editors: John M. Oldham, MD
J. Christopher Fowler, PhD*

Editores:
Deborah J. Hales, MD
Mark Hyman Rapaport, MD



First published in the United States by American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.
Copyright 2013. All rights reserved.

Used with permission. Translation of text into Spanish has not been verified for accuracy by the American Psychiatric Association.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form, by any means, without written permission of the publisher, American Psychiatric Association (www.appi.org).

The APA is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction.

This edition is licensed for distribution as a pharmaceutical premium only, and its sale is prohibited in the trade market. Not for resale.

The appearance of an advertisement associated with FOCUS, Selected Articles for the Spanish Edition does not reflect endorsement of the product or service or guarantee of the advertiser's claims by the American Psychiatric Association or APP.

Medical Trends S.L. will hold harmless the APA, its directors, officers, agents, and employees from and against any and all injury, death, loss, damage, liability, claims or causes of action in any way resulting from the acts, translation errors, or omissions of the Spanish Edition, its directors, officers, agents, and employees, in connection with or in any way related to the translation or distribution of the Spanish Edition.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD (I)

Publicado por primera vez en Estados Unidos por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

© 2013. Reservados todos los derechos.

© 2013, de la traducción al español, Medical Trends, S.L.

Editado por Medical Trends, S.L.

Travessera de les Corts, 55, 1.ª planta

08028 Barcelona – España

Revisión médica: Dr. Víctor Navarro

Traducción: Piedad Álvarez

Coordinación editorial: Dr. Adolfo Cassan

Fotocomposición: Moelmo SCP

Depósito legal: B. 22.916-2013

Printed in Spain

La distribución de la Edición en Español de FOCUS es cortesía de Almirall

Editores

Deborah J. Hales, MD
Arlington, Virginia, Estados Unidos

Mark Hyman Rapaport, MD
Los Ángeles, California, Estados Unidos

Ejercicios de manejo del paciente
Ian A. Cook, MD
Los Ángeles, California, Estados Unidos

Comentario ético
Laura Weiss Roberts, MD
Stanford, California, Estados Unidos

Comentario de comunicación
Dorothy E. Stubbe, MD
New Haven, Connecticut, Estados Unidos

Consejo asesor senior

Carol A. Bernstein, MD
Nueva York, Nueva York, Estados Unidos

Kathleen T. Brady, MD, PhD
Charleston, South Carolina, Estados Unidos

Peter F. Buckley,
Augusta, Georgia, Estados Unidos

Pedro L. Delgado, MD
San Antonio, Texas, Estados Unidos

Glen O. Gabbard, MD
Houston, Texas, Estados Unidos

Ira M. Lesser, MD
Torrance, California, Estados Unidos

Charles F. Reynolds III, MD
Pittsburgh, Pennsylvania, Estados Unidos

Pedro Ruiz, MD
Miami, Florida, Estados Unidos

Stephen C. Scheiber, MD
Glenview, Illinois, Estados Unidos

Daniel K. Winstead, MD
Nueva Orleans, Louisiana, Estados Unidos

Joel Yager, MD
Denver, Colorado, Estados Unidos

Consejo editorial

Joseph A. Cheong, MD
Gainesville, Florida, Estados Unidos

Richard Balon, MD
Rochester Hills, Michigan, Estados Unidos

Donald M. Hilty, MD
Sacramento, California, Estados Unidos

Geetha Jayaram, MD, MBA
Baltimore, Maryland, Estados Unidos

Avram H. Mack, MD
Washington, D.C., Estados Unidos

Daryl Matthews, MD
Honolulu, Hawaii, Estados Unidos

Cheryl F. McCartney, MD
Chapel Hill, North Carolina, Estados Unidos

Philip R. Muskin, MD
Nueva York, Nueva York, Estados Unidos

Michele T. Pato, MD
Los Angeles, California, Estados Unidos

Victor I. Reus, MD
San Francisco, California, Estados Unidos

Cynthia W. Santos, MD
Houston, Texas, Estados Unidos

Deborah Spitz, MD
Chicago, Illinois, Estados Unidos

James W. Thompson, MD, MPH
Glen Cove, Nueva York, Estados Unidos

Joyce A. Tinsley, MD
Farmington, Connecticut, Estados Unidos

Sidney Zisook, MD
San Diego, California, Estados Unidos

American Psychiatric Publishing, Inc. *División de Publicaciones*

Responsable editorial
Michael D. Roy

American Psychiatric Association *División de Formación Médica Continuada*

Directora asociada, FOCUS
Kristen Moeller

Gerente de servicios editoriales
Miriam Epstein

American Psychiatric Association *Consejo directivo*

Presidente
Dilip V. Jeste, MD

Presidente electo
Jeffrey A. Lieberman, MD

Secretario
Roger Peele, MD

Director médico
James H. Scully Jr., MD

Índice

INTRODUCCIÓN 7

CLINICAL SYNTHESIS

Trastornos comórbidos y complejidad del tratamiento de los trastornos de la personalidad

J. Christopher Fowler, PhD, y John M. Oldham, MD 9

Trastorno límite de la personalidad

John G. Gunderson, MD; Igor Weinberg, PhD, y Lois Choi-Kain, MD 15

Avances biológicos en trastornos de la personalidad

M. Mercedes Perez-Rodriguez, MD, PhD; Lauren Zaluda, BA, y Antonia S. New, MD 35

Introducción

Los trastornos de la personalidad se han descrito en todas las ediciones del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) de la American Psychiatric Association (APA). En 1980 se describieron criterios diagnósticos específicos para definir cada uno de los trastornos de la personalidad en el DSM-III, y en esa primera versión multiaxial del DSM los trastornos de la personalidad se asignaron al Eje II. Es interesante que las dos principales categorías diagnósticas del Eje II fueran los trastornos de la personalidad y el que entonces se denominara retraso mental. Aunque la asignación de estos dos grupos al Eje II venía determinada por múltiples criterios, es fácil imaginar que ambos tipos de trastornos se consideraban «condenas de por vida»; unos se consideraban «psicógenos», y los otros, «biológicos» y hereditarios, pero ambos de larga duración y con pocas probabilidades de modificación. Ahora sabemos que algunas de esas distinciones y presunciones son inexactas. Los trastornos de la personalidad son moderadamente hereditarios, en grado comparable al de trastornos como la depresión mayor y la esquizofrenia. Como ocurre en todas las vertientes de la medicina, la combinación del riesgo hereditario y del estrés medioambiental puede dar lugar al desarrollo de una enfermedad, una fórmula aplicable a los trastornos de la personalidad y también a otros trastornos psiquiátricos. Los trastornos de la personalidad suelen iniciarse al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta, y con frecuencia es un trauma o el abandono al inicio de la vida lo que altera el proceso normal de apego e interfiere en el desarrollo de un sentimiento sano del yo y de las relaciones interpersonales mutuamente satisfactorias.

Una ventaja del sistema multiaxial y de los criterios diagnósticos del DSM-III era que animaba a los clínicos a hacer diagnósticos multiaxiales que incluyeran la presencia o ausencia de un trastorno de la personalidad del Eje II en los pacientes adultos. La investigación sobre la personalidad ha aumentado exponencialmente y han proliferado datos nuevos sobre la personalidad, los trastornos de la personalidad y la comorbilidad entre el Eje I y el Eje II. Uno de los aspectos investigados ha sido la opinión ampliamente aceptada de que es mejor conceptualizar la personalidad y los trastornos de la personalidad dimensionalmente en vez de categorialmente. El Grupo de Trabajo sobre Personalidad y Trastornos de la Personalidad del DSM-5 ha desarrollado un nuevo modelo para los trastornos de la personalidad que ha minimizado las categorías redundantes, ha introducido criterios basados en rasgos dimensionales y ha enmarcado de nuevo la definición central de todos los trastornos de la personalidad como el deterioro moderado o grave del funcionamiento del concepto del yo (la identidad) y en las relaciones interpersonales. La APA ha optado por mantener el contenido del DSM-IV-TR para el sistema diagnóstico principal de los trastornos de la personalidad en el DSM-5, pero las propuestas del Grupo de trabajo se incluyen en la Sección II como «Modelo alternativo del DSM-5 para los trastornos de la personalidad» para continuar su estudio.

En este número especial de *FOCUS* hemos seleccionado a grandes especialistas líderes del campo de los estudios sobre la personalidad y los trastornos de la personalidad para presentar los últimos resultados de la investigación y del conocimiento clínico en este campo que sigue en desarrollo. Estamos seguros de que los lectores lo considerarán informativo y clínicamente relevante.

John M. Oldham, MD
J. Christopher Fowler, PhD

Trastornos comórbidos y complejidad del tratamiento de los trastornos de la personalidad

J. Christopher Fowler, PhD, y John M. Oldham, MD
Menninger Clinic, Houston, TX and Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos

La gran frecuencia de comorbilidad entre trastornos de la personalidad y otros trastornos psiquiátricos es un problema permanente en el diagnóstico y el tratamiento psiquiátricos. Hay problemas relacionados con la etiología, la jerarquía de los trastornos y las decisiones de tratamiento a los que los clínicos se enfrentan a diario. Desde un punto de vista pragmático, la presencia de múltiples trastornos psiquiátricos concomitantes en el contexto de un trastorno de la personalidad puede considerarse como indicador de gravedad psiquiátrica, especialmente cuando está relacionada con deterioro en las relaciones personales, inestabilidad afectiva e impulsividad. Por extensión, el deterioro en estos aspectos del funcionamiento puede alertar a los clínicos respecto a una gama de posibles retos para el tratamiento, como la formación y el mantenimiento de una alianza terapéutica, el mantenimiento de la adherencia terapéutica y la orientación del tratamiento médico a unos síntomas concretos. Los datos recogidos en estudios de alta calidad sobre eficacia demuestran cambios significativos, y en algunos casos duraderos, en los síntomas y la conducta, especialmente en pacientes con diagnóstico de trastorno límite de la personalidad.

El fenómeno de los trastornos de la personalidad comórbidos constituye un problema persistente, porque la mayoría de los pacientes a quienes se diagnostica un trastorno de la personalidad cumplen los criterios para más de uno¹⁻⁴. Los clínicos tienden a basarse en prototipos implícitos^{5,6} para determinar los diagnósticos, y tienen poca tendencia a incluir órdenes jerárquicos de los trastornos de la personalidad en el proceso diagnóstico. Los intentos empíricos de comprobar jerarquías han fracasado⁷, por lo que resulta difícil para los clínicos determinar qué trastorno de la personalidad es necesario diagnosticar y tratar. Aunque hay varias explicaciones para la alta tasa de comorbilidad de los trastornos de la personalidad, al parecer se trata de un artefacto de un sistema de recuento de criterios que no refleja la práctica clínica diaria, más próxima a un sistema de identificación mediante prototipos^{8,9}.

Si bien la comorbilidad entre los trastornos de la personalidad puede llegar a disminuir si se adopta un enfoque dimensional o de identificación basado en prototipos^{6,10}, en el futuro inmediato no cabe esperar cambios en los patrones de comorbilidad (al menos en Estados Unidos), ya que el contenido de la sección sobre trastornos de la personalidad de la quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) no incluirá cambios con respecto a la cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR). Incluso si se llegara a utilizar el modelo alternativo para los trastornos de la personalidad, presentado en la Sección III del DSM-5, es poco probable que se eliminara

la considerable prevalencia de los trastornos comórbidos, como los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por dependencia de sustancias^{4,11}. Esta perspectiva plantea preguntas desconcertantes respecto al desarrollo, el orden de inicio, la etiología y la secuencia de las prioridades de tratamiento.

A falta de respuestas definitivas para resolver las cuestiones relacionadas con la excesiva frecuencia de los trastornos comórbidos, un enfoque pragmático consistiría en considerar el grado de comorbilidad como marcador de la gravedad psiquiátrica. Desde esta posición ventajosa, la comorbilidad que incluye un trastorno de la personalidad puede actuar como uno de los marcadores de la complejidad del tratamiento¹².

Como factor a favor de este enfoque, cabe tener en cuenta lo siguiente: los trastornos comórbidos incrementan sustancialmente el riesgo de resultados negativos, incluso cuando tanto pacientes como clínicos siguen los tratamientos basados en la evidencia. La evidencia indirecta obtenida en metaanálisis de resultados de tratamientos para la depresión señala comorbilidad de los trastornos de la personalidad con malos resultados y, por extensión, con tratamientos más complejos. Por ejemplo, la presencia de un trastorno de la personalidad en una situación de depresión mayor duplica el riesgo de malos resultados cuando se compara con los de personas deprimidas sin un trastorno de la personalidad¹³. En un nuevo análisis de los resultados del Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)¹⁴, los investigadores docu-

mentaron que los pacientes sin trastornos comórbidos toleraban mejor los fármacos, tenían tasas más altas de respuesta al tratamiento (51,6 frente a 39,1 %) y mostraban mayores tasas de remisión de los síntomas de depresión (34,4 frente a 24,7 %) que los pacientes con comorbilidad.

Si bien la comorbilidad de trastornos puede servir de indicador de la complejidad del tratamiento, cada vez hay más indicios de que la gravedad de los síntomas y el grado de deterioro del funcionamiento social y laboral también afectan a la respuesta al tratamiento¹⁵⁻¹⁷. Los análisis secundarios del Treatment of Depression Collaborative Research Program¹⁸ del National Institute of Mental Health (NIMH) documentaron que numerosos marcadores de la gravedad psiquiátrica predecían los resultados negativos en todos los tratamientos (gravedad de la depresión antes del tratamiento, disfunción social, disfunción cognitiva, pocas expectativas de mejoría, combinación de trastorno depresivo mayor con distimia y duración del episodio actual). En un seguimiento de dos años de duración de sujetos con trastorno límite de la personalidad (TLP), el Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS) documentó que la gravedad del TLP (manifestada por un mayor número de criterios de trastorno límite de la personalidad, mayor deterioro funcional y mayor inestabilidad en las relaciones interpersonales) predecía una peor evolución¹⁹. También hay cada vez más indicios de que la gravedad de la alteración psiquiátrica tiene muchas más implicaciones para la evolución del tratamiento que cualquier diagnóstico individual. Un nuevo análisis de los datos del CLPS encontró que la gravedad general de la alteración psiquiátrica predecía sobre todo la disfunción actual y futura, y que los criterios a nivel de rasgos de la personalidad que contribuían en mayor medida a la dimensión de la gravedad eran la preocupación excesiva por el rechazo social, el miedo a la ineptitud social, los sentimientos de incompetencia, la ira, la alteración de la identidad y las ideas paranoides²⁰. La naturaleza transversal de estos rasgos de la personalidad sugiere alteraciones centrales en todos los tipos de trastornos de la personalidad²¹.

La complejidad de tratar a las personas con mayor gravedad de alteración psiquiátrica se incrementa por las características subyacentes de hipersensibilidad interpersonal en los pacientes con trastornos de la personalidad. Una mayor sensibilidad al rechazo, una regulación deficiente de la afectividad y conflictos interpersonales intensos conllevan conflictos con impacto negativo en la constancia del tratamiento (somático y psicosocial). Este hecho es especialmente prominente en pacientes con TLP y se ha propuesto como fenotipo para el trastorno²². Así pues, no resulta sorprendente que la hipersensibilidad interpersonal contribuya a las rupturas frecuentes y probablemente sea un factor subyacente que influya en las altas tasas de suspensión prematura del tratamiento en personas con tras-

tornos de la personalidad. En general, se sabe que las personas con trastornos de la personalidad tienen índices más altos de uso global de los servicios sanitarios²³. No obstante, las personas con trastornos de la personalidad del grupo B tienden a tener un peor cumplimiento terapéutico y mayores índices de abandono que los pacientes con otros trastornos psiquiátricos, como la depresión²⁴. Un metaanálisis reciente²⁵ de 669 estudios con 83.834 pacientes documentó que la mayor tasa de abandono del tratamiento se daba en pacientes con un trastorno de la personalidad (25,6%). Mayores tasas de criterios de trastornos de la personalidad también se asocian con un mayor índice de abandono²⁶.

Una revisión de las publicaciones sobre personalidad y trastornos de la personalidad realizada por miembros del Grupo de trabajo del DSM-5 reveló que el patrón global de distorsión y desadaptación del pensamiento sobre uno mismo y la alteración de las relaciones interpersonales son características centrales y definitorias de los trastornos de la personalidad^{21,27}. Numerosos estudios indican que los patrones desadaptativos de las representaciones mentales forman un sustrato común de deterioros centrales compartidos por todos los trastornos de la personalidad²⁸. Así pues, los modelos funcionales internos que comunican el estilo de apego de la persona constituyen un dominio global del funcionamiento de la personalidad que influye en la calidad de las relaciones, incluidas también las que se establecen con los profesionales sanitarios²⁹.

Los clínicos conocen el desafío que supone conseguir la participación de los pacientes con trastornos de la personalidad, debido a sus prejuicios e ideas predefinidas sobre las relaciones. Los psiquiatras y los psicólogos participantes en una red de investigación práctica describieron cinco patrones de relaciones duraderas diferenciados en las psicoterapias de 181 pacientes con trastornos de la personalidad que recibían psicoterapia de larga duración³⁰. Cuatro de los cinco patrones de transferencia descritos (enfadado/demandante, ansioso/preocupado, evitativo/contradependiente y sexualizado) son especialmente problemáticos para mantener una alianza terapéutica viable.

El examen de trastornos de la personalidad específicos revela características únicas que crean desafíos a la hora de prestar atención médica y psicológica. Por ejemplo, las personas con trastorno de la personalidad por evitación (TPE) tienen una sensación de un yo deficiente y abrumado por la vergüenza, con expectativas de verse abandonado por los demás debido a deficiencias personales, por lo que tienden a limitar los contactos, mientras que quienes tienen un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo (TOC) cargan con un esquema de normas autoimpuestas e implacables que tienden a minar la importancia del otro³¹. Los pacientes con trastorno de la personalidad paranoide suelen verse a sí mismos como débiles e inadecuados frente a otras

personas hostiles y peligrosas³². Los pacientes con trastorno de la personalidad narcisista tienen un prejuicio predominante invadido por la desconfianza hacia los demás y por el temor a verse excluidos o heridos³³ y tienen tendencia a externalizar y a culpar a los demás de su conflicto interpersonal³⁴. Por el contrario, repetidamente se ha documentado que las personas con TLP expresan y experimentan imágenes hiperelaboradas y complejas de los demás, con una tendencia particular hacia las atribuciones hostiles de las acciones y las intenciones de los demás³⁵⁻³⁷. Se ha observado este patrón en los paradigmas de laboratorio que evalúan la estructura neurológica de la cognición y la desconfianza social³⁸. Resultados recientes de un estudio en adolescentes con rasgos de TLP han demostrado que las atribuciones hiperactivas e inexactas representan una vía frecuente para el TLP³⁹. Como resultado de esas representaciones distorsionadas del yo y de los demás, los pacientes con TLP tienen gran dificultad para crear una imagen mental útil de los profesionales que realizan el tratamiento y de la relación que establecen con éstos⁴⁰. Esta desconfianza, combinada con hipersensibilidad al rechazo y estilos de apego inseguro, crea desafíos significativos para establecer y mantener una alianza terapéutica viable y una adherencia razonable a un modelo de tratamiento.

Añadida a la complejidad inherente a formar y mantener una alianza, se ha comprobado que decidir cuál de los muchos trastornos psiquiátricos se debe abordar en primer lugar supone un gran enigma para los clínicos. La guía práctica clínica de la American Psychiatric Association (APA) subraya los trastornos individuales y da preferencia al tratamiento inicial de síndromes clínicos como trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. La American Psychiatric Association's Practice Guideline Watch para el trastorno depresivo mayor⁴¹ sugiere estrategias para tratar a los pacientes con enfermedades comórbidas que no responden a los fármacos de primera línea, aunque todavía no se ha demostrado de manera definitiva cuáles son las «mejores prácticas» para las enfermedades comórbidas. Así pues, las directrices sobre qué trastornos abordar en primer lugar en el caso de comorbilidad significativa todavía son limitadas, debido, en parte, a la competencia entre modelos de etiología y la relación entre los trastornos psíquicos, incluida la noción de las jerarquías. Un modelo propone que los trastornos de la personalidad como el TLP constituyen una variedad dominante subyacente en la psicopatología que explica la depresión comórbida, mientras que un segundo modelo sugeriría que la mejor manera de entender el TLP es como presentación atípica del trastorno depresivo grave con base biológica. Un tercer modelo subraya la auténtica independencia de ambos trastornos, y un cuarto asume factores etiológicos que se solapan y predisponen a las personas con uno de esos trastornos a desarrollar el segundo.

Un estudio longitudinal de las interacciones entre síntomas documentó que entre el 60 y el 70 % de los pacientes con depresión y TLP mostraron una mejoría cuando la sintomatología del TLP se consideró el objetivo principal del tratamiento, seguido, como objetivo secundario, de la reducción de la depresión. Por el contrario, centrar el tratamiento principalmente en el estado de ánimo y la depresión no tuvo un impacto posterior significativo en las características del TLP⁴². Fue de gran importancia el hecho de que los criterios del TLP asociados a inestabilidad afectiva, ira, sensación de vacío, comportamientos perjudiciales para uno mismo y experiencias psicóticas fueron los que mejor predijeron la remisión de los síntomas depresivos. Se comunicaron resultados similares en otro análisis longitudinal de pacientes con distimia y TLP: a la mejoría del TLP siguió la reducción de las características distímicas, pero no al contrario⁴³. Esos estudios indican que el TLP puede representar una variedad dominante subyacente de la psicopatología que rige o es responsable de la expresión de otros trastornos, como la depresión. Las implicaciones clínicas están relativamente claras en cuanto a que tratar las características del trastorno límite al inicio del tratamiento (especialmente las características asociadas a inestabilidad afectiva) puede conllevar una mejoría de la depresión.

Las psicoterapias que orientan las intervenciones a las alteraciones de la personalidad refuerzan los resultados comentados anteriormente de manera más general para todos los trastornos de la personalidad. Un metaanálisis de series sobre la efectividad de la psicoterapia para el tratamiento de los trastornos de la personalidad demostró que psicoterapias tales como la terapia psicodinámica y la terapia cognitivo-conductual (TCC) de duración entre media y prolongada eran efectivas para reducir la depresión y la carga de los síntomas psiquiátricos globales, incluso en presencia de trastornos comórbidos⁴⁴⁻⁴⁶. Hay muchos menos datos sobre la efectividad de las psicoterapias y los fármacos para el tratamiento de trastornos de la personalidad específicos diferentes del TLP; no obstante, durante la última década sí han aparecido algunos indicios en ese sentido⁴⁷. Se ha demostrado la efectividad de la psicoterapia dinámica y cognitiva para el TPE. En este estudio, la TCC demostró ser superior a la psicoterapia dinámica breve para mejorar la evitación, la fobia social y los síntomas obsesivos⁴⁸. Una variedad más prolongada (52 semanas) de TCC mostró reducciones en los síntomas de depresión y de la personalidad al finalizar el tratamiento de pacientes con TPE y de pacientes con TOC⁴⁹. Otros estudios han demostrado una respuesta más deficiente en personas con TPE en comparación con otros diagnósticos del grupo C⁵⁰ y más recidivas después de finalizar el tratamiento⁵¹. Algunos indicios sugieren que el tratamiento psicosocial, como el manejo de contingencias, puede tener una utilidad limitada para pacientes con trastorno antisocial de la persona-

lidad (TAP) y dependencia de cocaína comórbida⁵², mientras que un ensayo controlado aleatorizado desarrollado en Reino Unido documentó que una combinación de terapia multisistémica (TMS) y equipos de delincuencia juvenil resultó efectiva para reducir el comportamiento delictivo no violento al acabarse el tratamiento y al realizarse el seguimiento al cabo de 18 meses en una cohorte de adolescentes (edad promedio de 15 años) con TAP incipiente⁵³. De lo que no cabe duda alguna es de que deben realizarse más estudios sistemáticos sobre eficacia y efectividad en pacientes con trastornos de la personalidad, especialmente los que tienen tasas de prevalencia relativamente altas, como el TPE, el TOC y el TAP.

Con frecuencia considerable se recetan psicofármacos a los pacientes con trastornos de la personalidad, y hay datos que apoyan el uso de los antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo orientados a los síntomas para reducir la impulsividad y la agresividad, y en menor medida para reducir los síntomas de tipo psicótico y para mejorar los déficits cognitivos característicos de la esquizotipia⁵⁴. Ensayos controlados con placebo y doble ciego han demostrado ciertos efectos beneficiosos del divalproex sódico para pacientes con trastornos de la personalidad del grupo B que muestran agresividad impulsiva⁵⁵.

La gran mayoría de los estudios sobre efectividad y eficacia están orientados a la sintomatología del TLP, por lo que se sabe más sobre el tratamiento efectivo de este trastorno. La guía práctica de la APA para el tratamiento del TLP⁵⁶ y la posterior Guideline Watch⁵⁷ confirman que la psicoterapia constituye el tratamiento principal para este trastorno, con farmacoterapia complementaria orientada a los síntomas a fin de mitigar la gravedad de los síntomas centrales. Una revisión convincente de los datos de aproximadamente 24 ensayos controlados y aleatorizados sobre TLP⁵⁸ demuestra de manera clara y definitiva que diversas opciones de psicoterapia ayudan a los pacientes con trastorno límite a reducir la frecuencia de los comportamientos autodestructivos⁵⁹⁻⁶⁵, así como los síntomas secundarios frecuentes de depresión, ansiedad y abuso de sustancias⁶⁶⁻⁶⁸. Datos recientes indican que mediante un tratamiento de larga duración basado en mentalización se pueden lograr mejorías duraderas, con reducción de los intentos de suicidio y del uso de los servicios de salud, y con mejoría del funcionamiento psiquiátrico global y reducción de las puntuaciones de funcionamiento límite a los cinco años después de acabado el tratamiento⁵⁹.

Si bien hasta la fecha no hay ninguna «marca» de tratamiento que haya demostrado una superioridad clara, se han identificado varios factores comunes a las psicoterapias individuales para el TLP. Los tratamientos que incluyen un marco de tratamiento claro, atención a la afectividad y a la relación del tratamiento, un terapeuta activo e intervenciones de exploración y

orientadas al cambio parecen ser características centrales de los tratamientos efectivos⁶⁹.

Varios estudios indican el efecto beneficioso añadido de la farmacoterapia para los pacientes con TLP. Varios metaanálisis de tratamiento farmacológico para el TLP indican que la farmacoterapia, especialmente con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos, puede ser efectiva para tratar la disregulación afectiva y el descontrol impulsivo-conductual^{70,71}. Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados sugiere que el tratamiento farmacológico, especialmente con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos de segunda generación, puede ser efectivo para tratar varios síntomas centrales y la psicopatología asociada, pero los datos recogidos hasta la actualidad no apoyan su efectividad para la gravedad global del TLP⁷¹. Un reciente metaanálisis indicó que los estabilizadores del estado de ánimo redujeron significativamente la ira, mientras que los antidepresivos tuvieron un efecto moderado sobre la reducción de la ira, pero un efecto pequeño sobre la depresión. Los antipsicóticos tuvieron un efecto moderado sobre la ira⁷⁰. También se ha demostrado que los antipsicóticos son efectivos para reducir los síntomas cognitivo-perceptuales⁷². Las implicaciones clínicas están relativamente claras: la farmacoterapia debería orientarse a síntomas específicos, como la disregulación de la afectividad, pero los clínicos no deben esperar una mejoría drástica en la sintomatología global del TLP. Si bien la mayoría de los pacientes con TLP reciben la prescripción de psicofármacos durante períodos sostenidos, se recomienda precaución, porque quienes tienen TLP corren mayor riesgo de abuso de los fármacos recetados en las consultas psiquiátricas y de medicina general⁷³.

Es necesario seguir investigando para validar el enfoque asumido por la guía clínica de 2001 de seleccionar uno de tres algoritmos farmacológicos diferentes según la predominancia de síntomas cognitivo-perceptuales, síntomas de disregulación afectiva o síntomas de descontrol de los impulsos. Un informe retrospectivo del Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study obtuvo resultados dispares para esta cuestión⁷⁴.

CONCLUSIONES

A pesar de la considerable confusión implícita en el rompecabezas de la comorbilidad inherente al diagnóstico y el tratamiento de las personas con trastornos de la personalidad, la última década de investigación ha aportado estudios de alta calidad sobre la eficacia de los enfoques psicoterapéuticos y psicofarmacológicos que demuestran una reducción de los síntomas debilitantes comunes a trastornos de la personalidad específicos y también de los síntomas transversales a comportamientos relacionados con el suicidio, la hospitalización y la recidiva. Estos datos de ensayos con-

trolados aleatorizados de alta calidad son especialmente prometedores, porque la mayoría de los estudios incluyeron a pacientes con comorbilidad con trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y asociados al consumo de sustancias. A diferencia de muchos estudios sobre eficacia realizados para un único trastorno⁷⁵, los estudios sobre el tratamiento de los trastornos de la personalidad incluyen a pacientes con trastornos comórbidos y son más realistas, por lo que son más generalizables a las poblaciones generales.

BIBLIOGRAFÍA

- Pilkonis PA, Heape CL, Proietti JM, Clark SW, McDavid JD, Pitts TE: The reliability and validity of two structured diagnostic interviews for personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:1025-1033.
- Oldham JM, Skodol AE, Kellman HD, Hyler SE, Rosnick L, Davies M: Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews: patterns of comorbidity. *Am J Psychiatry* 1992; 149:213-220.
- Grilo CM, Sanislow CA, McGlashan TH: Co-occurrence of DSM-IV personality disorders with borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:552-554.
- McGlashan TH, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Stout RL: The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:256-264.
- Reed GM, Mendonça Correia J, Esparza P, Saxena S, Maj M: The WPA-WHO Global Survey of Psychiatrists' Attitudes Towards Mental Disorders Classification. *World Psychiatry* 2011; 10:118-131.
- Westen D: Prototype diagnosis of psychiatric syndromes. *World Psychiatry* 2012; 11:16-21.
- Hopwood CJ, Morey LC, Gunderson JG, Skodol AE, Tracie Shea M, Grilo CM, McGlashan TH: Hierarchical relationships between borderline, schizotypal, avoidant and obsessive-compulsive personality disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113:430-439.
- First MB, Westen D: Classification for clinical practice: how to make ICD and DSM better able to serve clinicians. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19:473-481.
- Westen D, Shedler J, Bradley B, DeFife JA: An empirically derived taxonomy for personality diagnosis: bridging science and practice in conceptualizing personality. *Am J Psychiatry* 2012; 169:273-284.
- Skodol AE: Personality disorders in DSM-5. *Annu Rev Clin Psychol* 2012; 8:317-344.
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V: Axis II comorbidity of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 1998; 39:296-302.
- Fowler J, Plakun E, Shapiro E: Treatment resistance and patient authority, in *The Austen Riggs Reader*. New York, WW Norton & Co, 2011, pp 6-23.
- Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T: Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188:13-20.
- Wisniewski SR, Rush AJ, Nierenberg AA, Gaynes BN, Warden D, Luther JF, McGrath PJ, Lavori PW, Thase ME, Fava M, Trivedi MH: Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2009; 166:599-607.
- Fawcett J: The role of comorbidity in severity and outcome. *Psychiatr Ann* 2008; 38:702.
- Lehman A, Alexopoulos G, Goldman H, Jeste D, Üstun B: Mental disorders and disability: Time to reevaluate the relationship? in *A Research Agenda for DSM-V*. Edited by Kupfer DJ, First MB, Regier DA. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2002, pp 201-218.
- Skodol AE, Bender DS: The future of personality disorders in DSM-V? *Am J Psychiatry* 2009; 166:388-391.
- Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J, et al: Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991; 148:997-1008.
- Gunderson JG, Daversa MT, Grilo CM, McGlashan TH, Zanarini MC, Shea MT, Skodol AE, Yen S, Sanislow CA, Bender DS, Dyck IR, Morey LC, Stout RL: Predictors of 2-year outcome for patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163:822-826.
- Hopwood CJ, Malone JC, Ansell EB, Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH, Pinto A, Markowitz JC, Shea MT, Skodol AE, Gunderson JG, Zanarini MC, Morey LC: Personality assessment in DSM-5: empirical support for rating severity, style, and traits. *J Pers Disord* 2011; 25:305-320.
- Bender DS, Morey LC, Skodol AE: Toward a model for assessing level of personality functioning in DSM-5, part I: a review of theory and methods. *J Pers Assess* 2011; 93:332-346.
- Gunderson JG, Lyons-Ruth K: BPD's interpersonal hypersensitivity phenotype: a gene-environment-developmental model. *J Pers Disord* 2008; 22:22-41.
- Bender DS, Dolan RT, Skodol AE, Sanislow CA, Dyck IR, McGlashan TH, Shea MT, Zanarini MC, Oldham JM, Gunderson JG: Treatment utilization by patients with personality disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:295-302.
- Holma IA, Holma KM, Melartin TK, Isometsä ET: Treatment attitudes and adherence of psychiatric patients with major depressive disorder: a five-year prospective study. *J Affect Disord* 2010; 127:102-112.
- Swift JK, Greenberg RP: Premature discontinuation in adult psychotherapy: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2012; 80:547-559.
- Crawford MJ, Price K, Gordon F, Jossan M, Taylor B, Bateman A, Fonagy P, Tyrer P, Moran P: Engagement and retention in specialist services for people with personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119:304-311.
- Morey LC, Berghuis H, Bender DS, Verheul R, Krueger RF, Skodol AE: Toward a model for assessing level of personality functioning in DSM-5, part II: empirical articulation of a core dimension of personality pathology. *J Pers Assess* 2011; 93:347-353.
- Bender DS, Skodol AE: Borderline personality as a self-other representational disturbance. *J Pers Disord* 2007; 21:500-517.
- Agrawal HR, Gunderson J, Holmes BM, Lyons-Ruth K: Attachment studies with borderline patients: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12:94-104.
- Bradley R, Heim AK, Westen D: Transference patterns in the psychotherapy of personality disorders: empirical investigation. *Br J Psychiatry* 2005; 186:342-349.
- Jovev M, Jackson HJ: Early maladaptive schemas in personality disordered individuals. *J Pers Disord* 2004; 18:467-478.
- Salvatore G, Nicolò G, Dimaggio G: Impoverished dialogical relationship patterns in paranoid personality disorder. *Am J Psychother* 2005; 59:247-265.
- Dimaggio G, Nicolò G, Fiore D, Centenero E, Semerari A, Carcione A, Pedone R: States of minds in narcissistic personality disorder: three psychotherapies analyzed using the grid of problematic states. *Psychother Res* 2008; 18:466-480.
- Ronningstam E: Narcissistic personality disorder: facing DSM-V. *Psychiatr Ann* 2009; 39:111-121.
- Baity MR, Blais MA, Hilsenroth MJ, Fowler JC, Padawer JR: Self-mutilation, severity of borderline psychopathology, and the Rorschach. *Bull Menninger Clin* 2009; 73:203-225.
- Fowler JC, Hilsenroth MJ, Nolan E: Exploring the inner world of self-mutilating borderline patients: a Rorschach investigation. *Bull Menninger Clin* 2000; 64:365-385.
- Westen D, Lohr N, Silk K, Gold L, Kerber K: Object relations and social cognition in borderlines, major depressives, and normals: a Thematic Apperception Test analysis. *Psychol Assess* 1990; 2:355-364.
- King-Casas B, Sharp C, Lomax-Bream L, Lohrenz T, Fonagy P, Montague PR: The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science* 2008; 321:806-810.
- Sharp C, Pane H, Ha C, Venta A, Patel AB, Sturek J, Fonagy P: Theory of mind and emotion regulation difficulties in adolescents with borderline traits. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:563-573, e1.
- Bender DS, Farber BA, Sanislow CA, Dyck IR, Geller JD, Skodol AE: Representations of therapists by patients with personality disorders. *Am J Psychother* 2003; 57:219-236.
- Fochtmann LJ, Gelenberg AJ: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, second ed. *Focus* 2005, 3:34-42.
- Gunderson JG, Morey LC, Stout RL, Skodol AE, Shea MT, McGlashan TH, Zanarini MC, Grilo CM, Sanislow CA, Yen S, Daversa MT, Bender DS: Major depressive disorder and borderline personality disorder revisited: longitudinal interactions. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1049-1056.
- Klein DN, Schwartz JE: The relation between depressive symptoms and borderline personality disorder features over time in dysthymic disorder. *J Pers Disord* 2002; 16:523-535.

44. Leichsenring F, Leibing E: The effectiveness of psychodynamic therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of personality disorders: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1223-1232.
45. Leichsenring F, Rabung S, Leibing E: The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1208-1216.
46. Leichsenring F, Rabung S: Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:1551-1565.
47. McMain S, Pos AE: Advances in psychotherapy of personality disorders: a research update. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9:46-52.
48. Emmelkamp PM, Benner A, Kuipers A, Feiertag GA, Koster HC, van Apeldoorn FJ: Comparison of brief dynamic and cognitive-behavioural therapies in avoidant personality disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:60-64.
49. Strauss JL, Hayes AM, Johnson SL, Newman CF, Brown GK, Barber JP, Laurenceau JP, Beck AT: Early alliance, alliance ruptures, and symptom change in a nonrandomized trial of cognitive therapy for avoidant and obsessive-compulsive personality disorders. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74:337-345.
50. Beretta V, de Roten Y, Drapeau M, Kramer U, Favre N, Despland JN: Clinical significance and patients' perceived change in four sessions of brief psychodynamic intervention: characteristics of early responders. *Psychol Psychother* 2005; 78:347-362.
51. Karterud S, Pedersen G, Bjordal E, Brabrand J, Friis S, Haaseth O, Haavaldsen G, Irion T, Leirvåg H, Tarum E, Urnes O: Day treatment of patients with personality disorders: experiences from a Norwegian treatment research network. *J Pers Disord* 2003; 17:243-262.
52. Messina N, Farabee D, Rawson R: Treatment responsivity of cocaine-dependent patients with antisocial personality disorder to cognitive-behavioral and contingency management interventions. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71:320-329.
53. Butler S, Baruch G, Hickey N, Fonagy P: A randomized controlled trial of multisystemic therapy and a statutory therapeutic intervention for young offenders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:1220-1235, e2.
54. Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ: Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14:1257-1288.
55. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, Sommerville KW, Nemeroff CB: Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1186-1197.
56. American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(Suppl):1-52.
57. Oldham JM, Beretta V, de Roten Y, Drapeau M, Kramer U, Favre N, Despland JN: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Focus* 2005; 3:396-400.
58. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F: Borderline personality disorder. *Lancet* 2011; 377:74-84.
59. Bateman A, Fonagy P: 8-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder: mentalization-based treatment versus treatment as usual. *Am J Psychiatry* 2008; 165:631-638.
60. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, Kernberg OF: Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007; 164:922-928.
61. Doering S, Hörz S, Rentrop M, Fischer-Kern M, Schuster P, Benecke C, Buchheim A, Martius P, Buchheim P: Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010; 196:389-395.
62. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, Clarkin JF, Kernberg OF: Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74:1027-1040.
63. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, Heard HL, Korslund KE, Tutek DA, Reynolds SK, Lindenboim N: Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:757-766.
64. McMain SF, Links PS, Gnam WH, Guimond T, Cardish RJ, Korman L, Streiner DL: A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1365-1374.
65. Verheul R, Van Den Bosch LM, Koeter MW, De Ridder MA, Stijnen T, Van Den Brink W: Dialectical behaviour therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomised clinical trial in The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2003; 182:135-140.
66. Bateman A, Fonagy P: Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1355-1364.
67. Bohus M, Haaf B, Simms T, Limberger MF, Schmahl C, Unckel C, Lieb K, Linehan MM: Effectiveness of inpatient dialectical behavioral therapy for borderline personality disorder: a controlled trial. *Behav Res Ther* 2004; 42:487-499.
68. Soler J, Pascual JC, Tiana T, Cebrià A, Barrachina J, Campins MJ, Gich I, Alvarez E, Pérez V: Dialectical behaviour therapy skills training compared to standard group therapy in borderline personality disorder: a 3-month randomised controlled clinical trial. *Behav Res Ther* 2009; 47:353-358.
69. Weinberg I, Ronningstam E, Goldblatt MJ, Schechter M, Maltsberger JT: Common factors in empirically supported treatments of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13:60-68.
70. Mercer D, Douglass AB, Links PS: Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord* 2009; 23:156-174.
71. Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM: Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010; 196:4-12.
72. Vita A, De Peri L, Sacchetti E: Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, and placebo on the symptom dimensions of borderline personality disorder: a meta-analysis of randomized controlled and open-label trials. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:613-624.
73. Sansone RA, Wiederman MW: The abuse of prescription medications: borderline personality patients in psychiatric versus non-psychiatric settings. *Int J Psychiatry Med* 2009; 39:147-154.
74. Oldham JM, Bender DS, Skodol AE, Dyck IR, Sanislow CA, Yen S, Grilo CM, Shea MT, Zanarini MC, Gunderson EJ, McGlashan TH: Testing an APA practice guideline: symptom-targeted medication utilization for patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Pract* 2004; 10:156-161.
75. Westen D, Novotny CM, Thompson-Brenner H: The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials. *Psychol Bull* 2004; 130:631-663.

Trastorno límite de la personalidad

John G. Gunderson, MD; Igor Weinberg, PhD, y Lois Choi-Kain, MD
McLean Hospital, Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts, Estados Unidos

Esta revisión resume los conocimientos actuales sobre el trastorno límite de la personalidad (TLP). Cada sección describe el desarrollo de la base de conocimientos sobre el TLP durante los 33 años transcurridos desde que este diagnóstico entró a formar parte del sistema de clasificación diagnóstica estándar de la American Psychiatric Association. Los cambios en nuestros conocimientos son considerables en todas las vertientes de la etiología, el curso y el tratamiento del TLP. Esta expansión de nuestros conocimientos ha obligado a los autores a seleccionar lo que consideran más importante, por lo que es posible que esta revisión pase por alto o no represente suficientemente otros avances significativos. No obstante, los autores esperan que los lectores compartan su alegría por todo lo aprendido en este tiempo. A lo largo de la revisión se subrayarán las cuestiones más interesantes y claramente diferentes que implica este diagnóstico en la actualidad.

DEFINICIÓN

ONTOGENIA

Los primeros intentos de definir el trastorno límite corrieron a cargo de clínicos que identificaron a un grupo de pacientes atendidos en la consulta¹ o en centros de pacientes ingresados² que no encajaban en las categorías existentes, sino que parecían variantes atípicas de otros trastornos. Concretamente, como en la esquizofrenia, tenían lapsus en su identificación de la realidad; como en la depresión, con frecuencia eran desesperadamente infelices, y como en la personalidad antisocial, parecían impulsivos y decididamente desafiantes. Tres fueron los avances posteriores más o menos simultáneos que atrajeron más la atención hacia esta enfermedad a finales de la década de 1960. Grinker dio a este trastorno la bendición académica llevando a cabo el primer intento empírico de definir el «síndrome de la personalidad límite o *borderlines*»³. Kety y colaboradores⁴, que estaban realizando un estudio sobre esquizofrenia en gemelos, necesitaban incluir variantes atípicas para lograr potencia estadística. En el proceso, adoptaron el concepto de la «esquizofrenia límite», y así otorgaron al trastorno importancia como posible clave para la ampliación de la clasificación de los trastornos «límites», es decir, del espectro límite. Finalmente, Kernberg^{5,6} dio a conocer a la comunidad psicoanalítica el concepto teórico de la «organización límite de la personalidad». Su intento de descripción magnificó los problemas de identidad, las defensas primitivas y los fallos transitorios en la identificación de la realidad que todavía sirven para describir a esos pacientes. Y lo que es más importante, alimentó la esperanza de que la terapia psicodinámica intensiva pudiera lograr grandes cambios. Así pues, la psiquiatría descriptiva, la psiquiatría biológica y las esperanzas de-

positadas en la psicoterapia incrementaron espectacularmente la atención prestada a estos pacientes.

Tomando prestados aspectos de esas contribuciones y de las diversas publicaciones sobre estos pacientes que han ido acumulándose por otras vías, el autor más veterano del presente artículo propuso una definición⁷, desarrolló una entrevista estructurada fiable^{8,9} y, utilizando estos materiales, llevó a cabo un proyecto que estableció las características diferenciadoras del síndrome y su umbral diagnóstico¹⁰. Así se desarrollaron los criterios y se formó la base para la inclusión del trastorno en el sistema de clasificación oficial en 1980 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, tercera edición [DSM-III]). Se ha demostrado que esos criterios tienen coherencia interna con una única estructura latente¹¹⁻¹⁴. Con apenas revisiones mínimas esos criterios perduran todavía en el DSM-5 (tabla 1).

CONTROVERSIAS

A pesar de la relativa estabilidad descriptiva del diagnóstico desde 1980, su integridad ha sido objeto casi continuado de gran controversia. Inicialmente se consideró una variante del espectro de la esquizofrenia (como ya se ha señalado); después, del trastorno depresivo mayor (TDM); posteriormente, del trastorno por estrés postraumático (TEPT), y más tarde, del trastorno bipolar. Cabe señalar que un numeroso conjunto de investigaciones ha validado de manera constante la coherencia interna del trastorno, su diferenciación de otros trastornos y —como se describirá en esta revisión— su curso único, su carácter hereditario, su patogénesis y su posibilidad de tratamiento con terapias específicas según el diagnóstico¹⁵. Así pues, por lo que se refiere a los estándares habituales por los que se establece la validez de un trastorno psiquiátrico, ha pasado las pruebas. Aparece en el DSM-5 y como

Tabla 1. Criterios del DSM-5 para el trastorno límite de la personalidad

Un patrón general de inestabilidad de las relaciones interpersonales, la imagen de uno mismo y la afectividad, así como una marcada impulsividad, con inicio al empezar la edad adulta y presente en diversos contextos, indicado por cinco (o más) de los siguientes criterios:

1. Intentos frenéticos de evitar un abandono real o imaginario. Nota: no incluir el comportamiento suicida o de automutilación recogido en el criterio 5
2. Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizadas por la alternancia entre extremos de idealización y devaluación
3. Alteración de la identidad: imagen o sentido de sí mismo clara y persistentemente inestables
4. Impulsividad en al menos dos áreas que pueden causar daño a uno mismo (p. ej., gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida).
Nota: no incluir el comportamiento suicida o de automutilación recogido en el criterio 5
5. Comportamiento, gestos o amenazas de suicidio recurrentes, o comportamiento de automutilación
6. Inestabilidad afectiva debida a una notable reactividad del estado de ánimo (p. ej., disforia episódica intensa, irritabilidad o ansiedad que suelen durar varias horas y sólo muy ocasionalmente varios días)
7. Sentimientos crónicos de vacío
8. Ira intensa e inapropiada o dificultad para controlar la ira (p. ej., muestras frecuentes de mal genio, ira constante, peleas físicas recurrentes)
9. Ideas paranoides transitorias relacionadas con estrés o síntomas disociativos graves

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición.

Reproducida de American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª Ed. Washington, DC, APA, 2013. Copyright © 2013. American Psychiatric Association. Utilizada con permiso.

diagnóstico de uso actualmente legitimado para adolescentes.

Los interrogantes que rodean en la actualidad al diagnóstico de personalidad límite parecen haber superado la cuestión de la validez, ya establecida. La determinación de su lugar en el sistema de clasificación es uno de los interrogantes importantes. A diferencia de los demás trastornos de la personalidad, tiene tratamientos validados empíricamente y, en presencia de otros trastornos psiquiátricos mayores, con frecuencia su tratamiento es prioritario. Estas distinciones lo diferencian de otros trastornos de la personalidad. Además, en el marco de la superestructura nosológica de la dimensión de interiorización frente a la de exteriorización, parece ocupar un lugar propio, combinando características de ambas¹⁶⁻¹⁸. Además, su patrón genético se solapa con el de otros trastornos de la personalidad y también con el patrón genético de trastornos del Eje I^{19,20}. Por ello, resulta incluso difícil verlo como una variante del espectro en el marco de los principales metaesquemas de clasificación.

En un intento de sustituir todas las categorías existentes y clínicamente tradicionales del trastorno de la personalidad por un esquema dimensional de rasgos, la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE)-12 eliminará de su clasificación el trastorno límite de la personalidad (TLP), así como todas las demás categorías del trastorno de la personalidad. En el Grupo de Trabajo del DSM-5 sobre trastornos de la personalidad se debatió su redefinición²¹. Ese debate abordó si el TLP debería redefinirse como trastorno de rasgos que representa una variante de la personalidad normal. Para intentar combinar los rasgos de la personalidad con la psicopatología de la personalidad, la tabla 2 muestra la redefinición propuesta por el Grupo de Trabajo del DSM-5. Revisores externos, incluyendo la Junta Directiva de la APA, juzgaron que el cambio era demasiado radical y que no había sido suficientemente comprobado ni científica ni clínicamente. Aparecerá

en la Sección 3 del DSM-5 como definición alternativa pendiente de futuras investigaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

PREVALENCIA

En *muestras de la comunidad*, el (TLP) tiene una mediana de prevalencia del 1,7 % (0,0-2,7 %), según estimaciones de todas las muestras revisadas por Torgersen²² y por Trull y colaboradores²³. La alta tasa de prevalencia (5,9 %) documentada en el amplio estudio epidemiológico²⁴ quedó reducida significativamente (al 2,7%) cuando se utilizó un análisis más conservador de los datos de diagnóstico²³. Por ello, sólo se utilizó el último estudio para la estimación de la prevalencia. La prevalencia algo menor comunicada en algunos estudios puede atribuirse al uso de valoraciones comunicadas por los mismos pacientes²⁶ o a una tasa baja de respuesta²⁶. La prevalencia del TLP es similar a la de otros trastornos psiquiátricos mayores, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, pero menor que la del TDM o la de los trastornos de ansiedad (tabla 3). La prevalencia del TLP a lo largo de la vida se sitúa entre el 5,5 y el 5,9 %^{27,28}. Esta disparidad entre la prevalencia transversal y la prevalencia a lo largo de la vida es coherente con la alta tasa de recuperación sintomática documentada en los pacientes con TLP (véanse las subsecciones «Historia natural» y «Tratamiento y resultados»).

En *entornos clínicos*, el TLP es el trastorno de la personalidad más frecuente en diferentes niveles de asistencia. Aproximadamente el 6,5-42,7% (mediana = 20,3 %) ²⁹ de todos los pacientes psiquiátricos ingresados y aproximadamente el 8-18 % (mediana = 11,9%)³⁰ de todos los pacientes psiquiátricos en régimen ambulatorio tienen TLP. Las frecuentes hospitalizaciones psiquiátricas de pacientes con TLP van asociadas a probabilidad de suicidio, síntomas psicóticos y anorexia³¹, pero, sorprendentemente, no a depresión. De igual forma, el 56 %

Tabla 2. Redefinición del trastorno límite de la personalidad propuesta para el DSM-5

Las características típicas del trastorno límite de la personalidad son la inestabilidad de la imagen de uno mismo, de los objetivos personales, de las relaciones interpersonales y de los afectos, acompañadas de impulsividad, asunción de riesgos y/u hostilidad. Las dificultades características resultan aparentes en la identidad, la orientación de la persona, la empatía y/o las relaciones íntimas, como se describe a continuación, junto con rasgos de desadaptación específicos en el dominio de la afectividad negativa, y también antagonismo y/o desinhibición

- A. Deterioro moderado o más pronunciado en el funcionamiento de la personalidad, manifestado por dificultades características en dos o más de las siguientes cuatro áreas:
1. **Identidad:** autoimagen claramente empobrecida, poco desarrollada o inestable, a menudo asociada a autocrítica excesiva; sentimientos crónicos de vacío; estados disociativos bajo estrés
 2. **Orientación de la persona:** inestabilidad en los objetivos, las aspiraciones, los valores o los planes profesionales
 3. **Empatía:** capacidad limitada para reconocer los sentimientos y las necesidades de otras personas, asociada a hipersensibilidad interpersonal (es decir, tendencia a sentirse menospreciado o insultado); percepciones de los demás sesgadas selectivamente hacia atributos negativos o aspectos vulnerables
 4. **Intimidad:** relaciones íntimas intensas, inestables y conflictivas, marcadas por la desconfianza, la dependencia y la preocupación ansiosa por el abandono real o imaginario; con frecuencia se consideran las relaciones próximas en extremos de idealización y devaluación, y con alternancia entre la hiperimplicación y el retraimiento
- B. Cuatro o más de los siguientes siete rasgos de la personalidad patológicos, (al menos uno de los cuales debe ser el 5 –Impulsividad–, el 6 –Asunción de riesgos– o el 7 –Hostilidad–):
1. **Labilidad emocional** (un aspecto de la afectividad negativa): experiencias emocionales inestables y cambios frecuentes en el estado de ánimo; emociones fácilmente excitables, intensas y/o desproporcionadas con los acontecimientos y las circunstancias
 2. **Inquietud** (un aspecto de la afectividad negativa): sensaciones intensas de nerviosismo, tensión o angustia, a menudo en reacción a tensiones interpersonales; preocupación por los efectos negativos de experiencias desagradables del pasado y posibilidades negativas en el futuro; sensaciones de temor, de aprehensión o de verse amenazado por la incertidumbre; miedo a desmoronarse o a perder el control
 3. **Inseguridad ante la separación** (un aspecto de la afectividad negativa): miedo al rechazo por parte de otras personas importantes (o miedo a separarse de ellas), asociado a miedo a la dependencia excesiva y a la pérdida completa de autonomía
 4. **Depresividad** (un aspecto de la afectividad negativa): sensaciones frecuentes de estar abatido, de ser desdichado y/o de estar desesperanzado; dificultad para recuperarse de estos estados de ánimo; pesimismo respecto al futuro; vergüenza generalizada; sensaciones de falta de valía; pensamientos de suicidio y comportamientos suicidas
 5. **Impulsividad** (un aspecto de la desinhibición): actuar en el calor del momento en respuesta a estímulos inmediatos; actuar según el impulso del momento sin tener un plan o sin tener en cuenta las consecuencias; dificultad para establecer o seguir planes; un sentido de urgencia y comportamiento automutilante bajo distrés emocional
 6. **Asunción de riesgos** (un aspecto de la desinhibición): participación en actividades peligrosas, arriesgadas y que pueden causar daño a la persona, innecesarias y sin tener en cuenta las consecuencias; falta de preocupación por las propias limitaciones y rechazo de la realidad del peligro personal
 7. **Hostilidad** (un aspecto de la desinhibición): sensaciones de ira persistentes o frecuentes; ira o irritabilidad en respuesta a pequeños agravios e insultos

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición.

Reproducida de American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª Ed. Washington, DC, APA, 2013. Copyright © 2013. American Psychiatric Association. Utilizada con permiso.

de los pacientes atendidos en Urgencias por conductas suicidas tienen TLP³². La desproporcionadamente alta prevalencia del TLP documentada en entornos clínicos en comparación con la prevalencia en la población general puede explicarse por la gran frecuencia de uso de los servicios sanitarios por los pacientes con TLP^{33,34}. En medicina general, el 6 % de los pacientes de Atención Primaria tienen TLP³⁵, lo que puede atribuirse, al menos en parte, al aumento de la prevalencia de enfermedades médicas crónicas en pacientes con TLP³⁶. Esas altas cifras subrayan la importancia de obtener un diagnóstico y un tratamiento apropiados a tiempo para los pacientes con TLP en todas las circunstancias clínicas.

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

Si bien los informes sobre el género en las muestras clínicas suelen sugerir que el TLP es unas tres veces más prevalente en mujeres que en varones³⁷, la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en muestras de la comunidad muestran tasas de prevalencia similares para ambos sexos^{26,30}, aunque un estudio epidemiológico sí confirmó el desequilibrio en la distribución del

Tabla 3. Prevalencia de algunos trastornos psiquiátricos mayores^a

Trastorno psiquiátrico	Prevalencia (%)
Esquizofrenia	1,1
Trastorno límite de la personalidad	1,7
Trastorno bipolar I	1,3
Trastorno depresivo mayor	6,7
Todos los trastornos de la personalidad	9,1
Trastornos de ansiedad	18,1

^a Estadísticas del National Institute of Mental Health (<http://www.nimh.nih.gov/statistics/index.shtml>)

TLP por géneros²³. En el sesgo por géneros documentado en las muestras clínicas parece influir las técnicas de definición de las muestras y los sesgos en el diagnóstico (véase el recuadro de la figura 1).

No se ha evaluado en estudios epidemiológicos la edad de inicio del TLP. Extrapolando datos del inicio de

Figura 1. Recuadro: dos factores que pueden causar sesgo en las estimaciones del trastorno límite de la personalidad (TLP) por géneros

1. Lugares de obtención de las muestras. Los varones con TLP tienden a ser atendidos con más frecuencia en clínicas para trastornos por consumo de sustancias o en centros penitenciarios. Las mujeres tienen mayor tendencia a presentar comorbilidad con trastorno por estrés postraumático (TEPT) o trastorno de la conducta alimentaria^{28,29} y, por ello, son atendidas con más frecuencia en clínicas de tratamiento ambulatorio³⁷. Las muestras epidemiológicas evitan este sesgo y proporcionan estimaciones más exactas de la distribución del TLP por géneros.
2. Efectos de los estereotipos sexuales en las prácticas diagnósticas (revisados por Skocol y Bender⁴⁰). Por ejemplo, los mismos rasgos del TLP (p. ej., ira, impulsividad) tienden a juzgarse como más patológicos en mujeres que en varones^{41,42}, y los profesionales médicos de sexo femenino tienen más tendencia a diagnosticar TLP en otras mujeres que los profesionales de sexo masculino⁴³, lo que probablemente refleja la mayor incomodidad de las mujeres ante ciertos rasgos (p. ej., ira, autolesión).

Está justificado seguir investigando para aclarar estos factores.

las autolesiones, el síntoma más predictivo del TLP⁴⁴, puede señalarse la edad respectiva del inicio del TLP como antes de los 12 años (32,8 %), durante la adolescencia (13-17 años de edad; 30,2 %) y al inicio de la edad adulta (18 años o más; 37 %)⁴⁵.

La prevalencia del TLP parece estar relacionada con un *nivel más bajo de estudios, de ingresos y de clase social*²². Estos factores adversos podrían contribuir a la predisposición a desarrollar TLP (véase a continuación la sección «Fundamentos biopsicosociales»), aunque los síntomas característicos del TLP probablemente contribuyen a unos bajos logros educativos, a tener menos ingresos y también a pertenecer a una clase social más baja.

Los informes sobre el *estado civil* de los pacientes con TLP en muestras epidemiológicas indican que tienen más probabilidades de estar casados que los pacientes con trastornos de la personalidad del grupo A o del C²². En muestras clínicas, probablemente debido al mayor grado de deterioro en todos los trastornos de la personalidad, los pacientes con TLP son similares a quienes tienen otros trastornos de la personalidad en cuanto a cohabitación o matrimonio (15,5 %)⁴⁶; el 23 %⁴⁷ son similares a otros trastornos de la personalidad. No obstante, también en consonancia con la inestabilidad de sus relaciones, los pacientes con TLP tienen más disfunción matrimonial²².

La tendencia a una mayor prevalencia en las áreas urbanas (es decir, *su carácter urbano*) se investigó en dos

estudios; uno documentó una prevalencia algo mayor del TLP en áreas urbanas²⁶, mientras que el otro no documentó ninguna relación²⁴.

Situaciones afortunadas y desafortunadas: «afortunadas» significa estudios superiores (más que bachillerato), vivir en pareja y vivir en zonas residenciales. «Desafortunadas» significa lo contrario. El TLP parece ser más prevalente en situaciones desafortunadas (1,2 %) que en las situaciones moderadamente afortunadas (0,8 %) o afortunadas (0,4 %)²².

CULTURAS

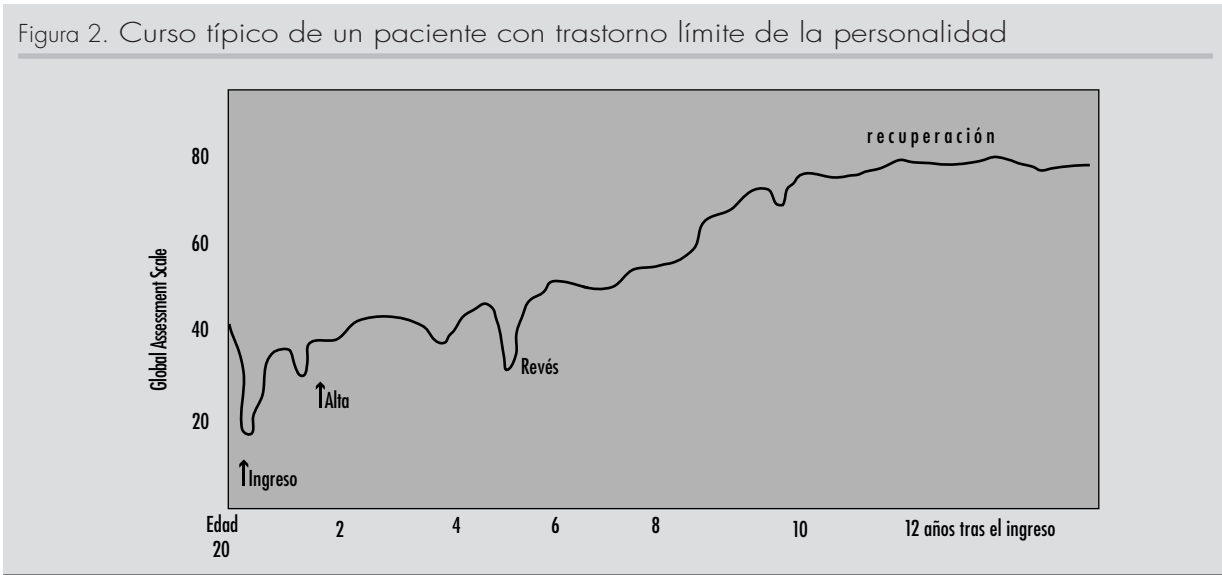
En general, el TLP se ha documentado en todas las culturas en las que se ha estudiado y no se han comunicado resultados negativos. El TLP se ha documentado, entre otros países, en Estados Unidos²⁴, China⁴⁸, Japón⁴⁹, Brasil⁵⁰, Noruega²⁶ e India, Kenia y Europa⁵¹, aunque las tasas de prevalencia comunicadas varían según los diferentes países (p. ej., las muestras de Japón y China comunicaron unas tasas de prevalencia algo menores). Hay factores culturales que parecen afectar a la presentación del TLP. Por ejemplo, en Japón —donde el suicidio es permisible, el consumo de sustancias es poco frecuente, y vivir con los padres es más aceptable—, los pacientes con TLP presentan más conductas suicidas, menos consumo de sustancias y más inestabilidad interpersonal⁵². Se necesitan estudios en muestras más amplias y representativas para comprobar esta conclusión.

HISTORIA NATURAL

El curso del TLP se había considerado muy sombrío hasta que la investigación arrojó luz al respecto. Una razón de ese pesimismo era la excesiva atención que se prestaba al subgrupo de pacientes con TLP que visitaban repetidamente los servicios de Urgencias y las unidades de pacientes ingresados, los denominados «clientes frecuentes». Esta impresión fue cuestionada por una serie original de estudios de investigación que utilizaron estrategias de seguimiento retroactivo, es decir, que se pusieron en contacto con pacientes que habían estado en tratamiento previamente en una institución determinada⁵³⁻⁵⁵. Las figuras 2 y 3 muestran lo que se documentó. En general, los resultados demostraron una mejoría gradual de la psicopatología y un curso mejor que el de la esquizofrenia, aunque peor que el de la depresión. Al obtenerse en poblaciones con altos ingresos, que con frecuencia provenían de instituciones muy prestigiosas que utilizaban valoraciones diferentes y a veces no estandarizadas y, sobre todo, siempre retrospectivas, esos resultados tenían una credibilidad incierta.

Como se ha indicado anteriormente, todavía no podemos identificar una edad concreta de inicio, aunque sí se puede señalar que el trastorno se ha documentado en niños de menos de 12 años y que su incidencia parece crecer hasta el inicio de la edad adulta. Está cla-

Figura 2. Curso típico de un paciente con trastorno límite de la personalidad



Adaptada a partir de Stone y colaboradores¹⁶⁵.

ro que las conductas impulsivas, agresivas y autodestructivas del TLP emergen durante la adolescencia⁵⁶ y se mantienen estables⁵⁷.

Las limitaciones metodológicas de los estudios longitudinales anteriores se abordaron en dos estudios prospectivos, el McLean Study for Adult Development (MSAD) y el Collaborative Longitudinal Personality Disorder Study (CLPS). Ambos contaron con financiación del National Institute of Mental Health (NIMH) y fueron iniciados en la década de 1990, publicándose muchos de sus resultados durante los últimos años. La tabla 4 resume algunas de las características de su diseño y metodología. Cabe señalar que si bien el CLPS se detuvo tras 10 años, el MSAD continúa recogiendo datos y sus informes más recientes cuentan con 16 años de seguimiento. En esta revisión se comentará en primer lugar el curso de la psicopatología del TLP; a continuación, el funcionamiento social, y después, los mediadores/moderadores.

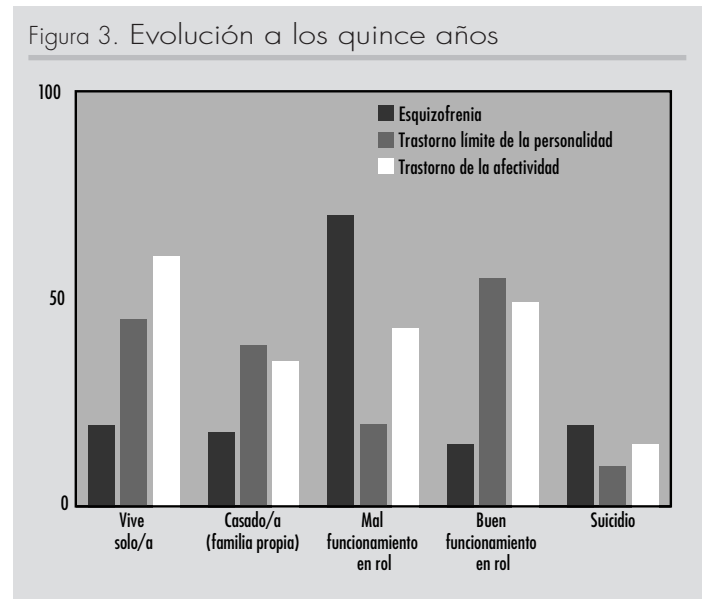
CURSO DE LA PSICOPATOLOGÍA

La figura 4 muestra la remisión espectacular, inesperada y prevalente de la psicopatología del TLP reflejada tanto en la reducción del número de criterios como por la definición operacionalizada de la remisión. Cabe señalar que el curso fue similar en ambos estudios a pesar de las diferencias en los parámetros y en la obtención de la muestra de pacientes. Por ello, se puede considerar que este patrón global de cambio está validado transversalmente. Por notable e inesperado que fuera este resultado en ambos estudios, cuando los pacientes con trastorno límite lograban la remisión, podían mantenerla. En los datos del CLPS sólo aproximadamente el 12 % de los sujetos presentaron una recidiva (definida como el retorno a presentar más de

cinco criterios durante un año o más). Análisis más refinados del MSAD indicaron, como cabía esperar, que tenían recidivas un porcentaje más alto de participantes cuando se utilizaban períodos de tiempo más cortos para definir tanto la remisión como la recidiva.

Ambos estudios examinaron el patrón de reducción de los síntomas (criterios) del TLP. Un informe sobre los resultados del CLPS a los cuatro años sugirió lo que McGlashan⁵⁸ etiquetó como «modelo híbrido», en el que algunos criterios (como la autolesión) disminuían más rápidamente que otros (p. ej., la inestabilidad afectiva). Se comunicaron resultados similares en el MSAD, en el que Zanarini⁴⁶ adoptó el concepto de componentes positivos (inestables, similares a síntomas)

Figura 3. Evolución a los quince años



De McGlashan⁵³.

Tabla 4. Características de diseño y metodología de dos estudios prospectivos para examinar el curso del trastorno límite de la personalidad

Característica	CLPS	MSAD
Tamaño de la muestra de TLP	175	362
Valoración diagnóstica	DIPD	DIPD + DIB-R
Grupo(s) de comparación	Aprox. 500 TEP, TPE, TOC y TDM	Aprox. 100 TPO
Sitio(s)	19 puntos diferentes de atención a pacientes ambulatorios básicamente urbanos	Pacientes ingresados en el McLean Hospital
Parámetros demográficos	Edad 18-35, representativo de etnias, nivel socioeconómico y sexo	Edad 18-35 años, blancos, nivel socioeconómico más alto, mujeres
Intervalos de valoración	Mensuales	2 años
Seguimiento	10 años	16+ años
Abandonos	35 %	15 %

CLPS: Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study; DIB-R: Diagnostic Interview for Borderlines-Revised; DIPD: Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders; MSAD: McLean Study of Adult Development; TEP: trastorno esquizoide de la personalidad; TLP: trastorno límite de la personalidad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TPE: trastorno de la personalidad evitativo; TPO: trastorno de la personalidad obsesivo.

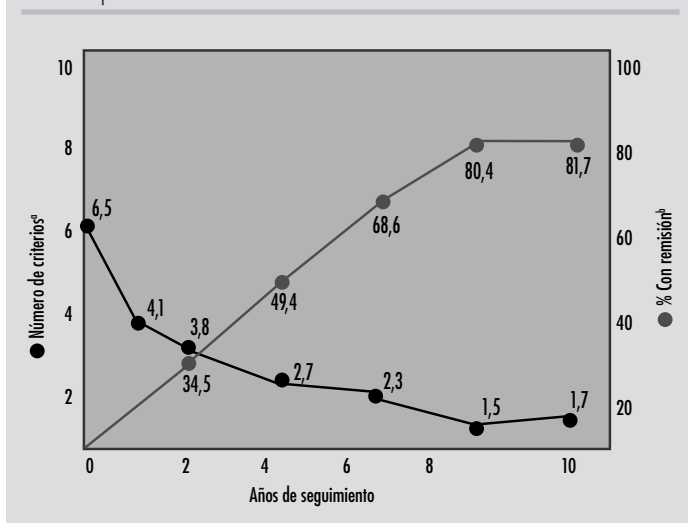
y negativos (estables, similares a rasgos). Esta autora documentó que las características impulsivas y las relaciones inestables intensas se solucionaban antes que la soledad/sensación de vacío y la intolerancia a estar solo⁵⁹.

CURSO DEL FUNCIONAMIENTO SOCIAL

La imagen de la evolución natural del TLP que apareció al examinar la adaptación social fue mucho más desalentadora. Las puntuaciones de las muestras de

TLP en la GAF siguen siendo bastante bajas (alrededor de 65)⁶⁰, y el porcentaje de quienes reciben apoyo para su discapacidad se mantiene bastante estable (alrededor del 40 %)⁶¹. En el seguimiento a los 10 años, aproximadamente el 30 % están casados o tienen parejas estables, y una fracción similar tienen actividades profesionales a tiempo completo⁶⁰. Por sombrío que parezca, las puntuaciones medias de grupo en la muestra de TLP aumentaron significativamente en subescalas como las de autosatisfacción, ocio y amistades. Además, las medias de este grupo ocultan una gran varianza dentro de las muestras de TLP y también en cada persona individual con TLP. Zanarini documentó que la submuestra con discapacidad a los 10 años estaba formada principalmente por una submuestra de personas ¡que originalmente no tenían discapacidad⁶¹! En un seguimiento tras un plazo más prolongado, de 16 años, Zanarini ha comunicado recientemente que el 60 % de su muestra seguida en el Hospital McLean se ha «recuperado», un término que combina tanto la remisión persistente como el mantenimiento de las relaciones⁵⁹. Este informe ofrece una perspectiva más esperanzadora que los anteriores sobre los cambios sostenidos y relevantes.

Figura 4. Curso longitudinal del trastorno límite de la personalidad



^a Del Collaborative Longitudinal Study of Personality Disorders⁴⁵.

^b Del McLean Study of Adult Development¹⁶⁶.

MEDIADORES Y MODERADORES DEL CURSO

Como se describe en otro apartado (véase la subsección «Fundamentos biopsicosociales»), los pacientes con TLP tienen un sistema neurofisiológico preparado para hacerles responder al estrés. Los datos longitudinales apoyan esta idea. Sus remisiones se producen con frecuencia cuando abandonan situaciones muy estresantes⁶². Esto explica por qué pueden recuperar la

compostura y la sociabilidad tan rápidamente cuando se coloca a los sujetos en situaciones con bajo estrés, como en las residencias. Cabe señalar que esos pacientes comunican tener más episodios estresantes, especialmente factores estresantes interpersonales como el rechazo, que preceden y predicen la autolesión, la tendencia al suicidio, la disociación y las recidivas⁶³⁻⁶⁵.

También se identificaron predictores de desenlaces. Un nivel más alto de psicopatología del TLP, una baja actividad y los antecedentes de abuso sexual durante la infancia predijeron una recuperación sintomática más lenta en el estudio CLPS⁶⁶; la edad más avanzada, el abuso sexual durante la infancia, los antecedentes familiares de consumo de sustancias y un rendimiento profesional deficiente predijeron una recuperación sintomática más lenta en el estudio MSAD⁶⁷. Algunos de esos predictores son probables moderadores (p. ej., abuso sexual durante la infancia), mientras que otros son probables mediadores (p. ej., baja actividad) del curso, aunque es necesario realizar más investigaciones para examinar esas hipótesis.

Los datos longitudinales no pueden decirnos gran cosa sobre los efectos del tratamiento, pero sí documentan la frecuente utilización de los recursos de atención sanitaria y la reducción gradual de los recursos costosos, como las urgencias y los ingresos hospitalarios^{68,69}. También documentan una frecuente utilización de fármacos y, especialmente, la presencia de polifarmacia en los pacientes con TLP. Cuantos más fármacos, peor es el curso de la enfermedad. Esto probablemente refleja, a la vez, una excesiva dependencia de los fármacos a pesar de sus modestos efectos y el hecho de que una evolución en caída da lugar a más prescripción de fármacos.

Las exploraciones de la *comorbilidad* son clínicamente instructivas. Especialmente importante es el hecho de que si bien los efectos del TDM sobre el curso del TLP parecen ser irrelevantes, el TLP sí tiene un efecto muy negativo sobre el curso del TDM⁷⁰, un trastorno comórbido en aproximadamente el 70 % de los pacientes con TLP. Por otro lado, los trastornos de la personalidad del grupo B comórbidos, especialmente los tipos antisociales y narcisistas, parecen ralentizar la recuperación del TLP⁶⁷. Los resultados respecto a los efectos del TEPT comórbido no son concluyentes^{66,71}.

FUNDAMENTOS BIOPSIICOSOCIALES

Nuestros conocimientos sobre la etiología del TLP se han ido haciendo cada vez más complejos para dar cabida a las influencias no sólo de la biología y del entorno por separado, sino también a las interacciones entre ambos. Las primeras descripciones etiológicas del TLP, con influencia de la teoría psicoanalítica predominante, subrayaban la importancia del entorno o las experiencias precoces, como los traumas, en el desarrollo del TLP. Dado que las investigaciones sobre el TLP

han especificado factores biológicos asociados a características fenotípicas del trastorno, las formulaciones etiológicas modernas se han centrado en factores constitucionales, asociados a características genéticas y neurofisiológicas diferenciadas. Esta revisión tendrá en cuenta los factores del desarrollo, genéticos y neurobiológicos precoces implicados en el desarrollo del TLP, así como la incorporación de esos fundamentos a formulaciones clínicas que han organizado sus principales tratamientos. En todas las áreas, los avances recientes debidos a la investigación son impresionantes, si bien los lectores deberán tener también en cuenta que, aunque en investigación con frecuencia se diferencia entre TLP y controles sanos, en general todavía no se han aplicado los diseños más exigentes que demostrarían especificidad en comparación directa con trastornos límites mayores enmarcados en el TLP (TDM, trastorno bipolar y TEPT).

DESARROLLO TEMPRANO

Las primeras conceptualizaciones psicoanalíticas del TLP identificaron las dificultades en la separación de los cuidadores como uno de los fallos del desarrollo centrales en el TLP⁷². Tanto el apego inseguro como las experiencias de separación traumática estaban teóricamente implicados como factores patogénicos que contribuían a la observación clínica de miedo al abandono en el TLP⁷³. Esas teorías clínicas dieron pie a investigaciones empíricas que confirmaron la asociación entre las primeras experiencias con cuidadores, tales como separaciones más frecuentes y exceso o falta de implicación de los padres, y el diagnóstico de TLP⁷⁴⁻⁷⁶. Estudios posteriores demostraron específicamente una mayor prevalencia de abuso sexual en personas con TLP en comparación con personas que no tenían TLP, lo que dio lugar a una teoría de que el abuso sexual específicamente —y los traumas de la infancia de manera más generalizada— era un factor etiológico principal en el desarrollo del trastorno y que el TLP se puede conceptualizar mejor como una variedad crónica o compleja del TEPT^{77,78}. Si bien los estudios continuaron confirmando la mayor prevalencia de trauma infantil en personas con TLP, también demostraron que el trauma infantil no es «ni necesario ni suficiente» para el desarrollo de TLP⁷⁹, ni explica gran parte de la varianza en la etiología del trastorno^{13,80,81}.

Actualmente se ha aclarado, en estudios longitudinales prospectivos, que si bien el abuso está significativamente asociado a los trastornos de la personalidad en general⁸² y al TLP en particular⁸³, hay otros factores del entorno y relacionados con los progenitores que también contribuyen de manera significativa al desarrollo del TLP. Entre esos factores están el nivel socioeconómico, la alteración de la familia, el estrés de las experiencias de la vida, la inconsistencia materna cuando se dan comportamientos de implicación excesiva, aver-

sión u hostilidad de los progenitores, y la falta de afecto por parte de los progenitores⁸²⁻⁸⁴.

Además de los factores del entorno y de los progenitores que contribuyen a la etiología del TLP, se ha implicado en el desarrollo del trastorno la naturaleza del proceso transaccional entre los individuos y los cuidadores, codificada en los estilos de apego. Múltiples estudios transversales de muestras de adultos con TLP y al menos un estudio prospectivo han documentado el predominio de los estilos de apego inseguro, especialmente una combinación de estilos preocupado, desorganizado y temeroso^{83,85-87}. Los aspectos de preocupación de esta combinación de estilos confieren las cualidades de necesidad, exceso de implicación, ira y pasividad en las interacciones entre las personas y los cuidadores, mientras que el aspecto de desorganización o temor captura las cualidades de contradicción, confusión, desconfianza y desorientación de esas interacciones. Tomados conjuntamente, esos dos estilos interactúan tanto para perpetuar las interacciones de los apegos mediante altos niveles de implicación como para potenciar el distrés y el desafío emocional. Es probable que la interacción entre esos estilos aumente la vulnerabilidad a interacciones adversas con los cuidadores y deteriore el uso del apego para su efecto regulador.

Genética

Para establecer la base genética del TLP, varios estudios sobre el trastorno en familias demostraron el grado de familiaridad del trastorno⁸⁸. Estos estudios indican que la prevalencia media del TLP en familiares de primer grado es del 11,5 %, mucho más alta que en la población general (véase la sección «Epidemiología»). No obstante, esos resultados de estudios de familias no podrían, por sí mismos, diferenciar la proporción de la varianza etiológica aportada por los factores genéticos y por los medioambientales (ya indicados anteriormente). Torgersen y colaboradores utilizaron muestras de gemelos para establecer la concordancia del 35 % en parejas de gemelos monocigóticos y del 7 % en parejas de dicigóticos. El modelado genético sugiere efectos genéticos aditivos, que oscilan entre 0,57 y 0,69, y efectos medioambientales compartidos por la familia, que oscilan entre 0 y 0,11⁸⁹. Otro estudio con gemelos examinó el carácter hereditario de los rasgos componentes del TLP, que indicaron una heredabilidad del 45 % para la labilidad afectiva, del 49 % para la disregulación cognitiva y del 48 % para el apego inseguro^{90,91}. Desde entonces, un amplio estudio de familias y dos estudios de gemelos han evaluado la heredabilidad de los sectores componentes del TLP y han utilizado modelado con múltiples variables para determinar si hay un factor genético latente compartido único en el TLP. Se ha observado un intervalo de heredabilidad que va del 44 al 60 %, y a la varianza restante contribuyen factores medioambientales indivi-

duales específicos^{18,60,92}. Este nivel de influencia genética supera la heredabilidad de los trastornos de ansiedad y la de la depresión, pero es inferior a la del trastorno afectivo bipolar y a la de la esquizofrenia.

Los resultados de las limitadas investigaciones sobre *genética molecular* del TLP indican asociaciones entre polimorfismos en genes relevantes para el sistema serotoninérgico y dopaminérgico (véase una revisión en Chanen y Kaess⁸⁴), lo que resulta de gran interés, dado que los polimorfismos en el gen del transportador de serotonina (5-HTTLPR) han establecido previamente una relación con la labilidad afectiva⁹³, la impulsividad⁹⁴ y el suicidio⁹⁵. No obstante, sólo se cuenta con pocos datos muy limitados sobre la relación entre este polimorfismo y el TLP, y los resultados positivos no se han replicado de manera consistente⁸⁴.

En la etiología del TLP hay factores medioambientales precoces de predisposición que se combinan con factores genéticos para aportar grados variables de vulnerabilidad al desarrollo del trastorno. Como se ha descrito anteriormente, la adversidad al inicio de la infancia en diversas formas, que constituyen «estrés por acontecimientos de la vida» en general, contribuyen al desarrollo del TLP. Recientes estudios genéticos han planteado las interacciones entre genética y medioambiente de genotipos sensibles y entornos que generan predisposición en relación a varios trastornos. Se ha demostrado que polimorfismos de longitud funcional del gen de transportador de serotonina moderan los efectos depresógenos de los acontecimientos de la vida estresantes^{96,97}. En estudios del TLP, este polimorfismo del alelo corto parece moderar los efectos de los acontecimientos estresantes de la vida reduciendo la impulsividad⁹⁸. Además, las influencias genéticas que contribuyen al desarrollo del TLP también incrementan la probabilidad de exposición a acontecimientos de la vida estresantes⁹⁹. Hay que tener también en cuenta que la influencia genética afecta a la reactividad frente al estrés¹⁰⁰, lo que hace que algunas personas tengan más probabilidad de desarrollar síntomas después de un estrés traumático¹⁰¹. Por lo tanto, si bien es importante diferenciar las aportaciones específicas de los factores medioambientales y genéticos que contribuyen a la etiología del TLP, es imprescindible tener en cuenta los efectos de interacción entre ambos.

NEUROBIOLOGÍA

La investigación en neurobiología ha empezado a elucidar características cerebrales y neurohormonales específicas que forman la base de las características fenomenológicas del TLP. Los estudios del TLP con técnicas de neuroimagen se han centrado principalmente en examinar la base neural de la disregulación emocional diferenciada característica del trastorno. La primera ola de esos estudios documentó una hiperreactividad en las estructuras límbicas, principalmente en

el núcleo amigdalino^{102,103}, si bien estudios posteriores empezaron a describir una disfunción diferenciada en la actividad prefrontal y frontolímbica como el mecanismo más importante que se encuentra detrás de la disregulación emocional en el TLP¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Estos datos apoyan la noción de que la intensidad y la disregulación emocional en el TLP son la manifestación de fallos en los procesos de control frontal descendente que deberían modular los efectos de las estructuras límbicas hiperreactivas ascendentes. Ruocco y colaboradores llevaron a cabo un metaanálisis de las publicaciones sobre neuroimagen existentes y llegaron a la conclusión de que las personas con TLP muestran: 1) activación de una red difusa de estructuras en el procesamiento de las emociones negativas que abarca el núcleo amigdalino, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal medial y dorsolateral, la circunvolución temporal superior, el cíngulo posterior y el cerebelo; 2) menor activación de las regiones que van desde el núcleo amigdalino hasta la circunvolución anterior y la corteza prefrontal dorsolateral, y 3) aumento de la activación de la ínsula mayor y de la corteza cingulada posterior¹⁰⁷.

El dato específico de activación reducida de la corteza cingulada anterior en el procesamiento emocional negativo distingue el TLP del TDM¹⁰⁸, lo que sugiere una distinción importante entre esos trastornos. Además, la actividad de la corteza de la ínsula puede estar en la base de una gama de grupos de síntomas del TLP, ya que se ha demostrado que esta región del cerebro participa en el procesamiento del dolor emocional y físico, de la conciencia de uno mismo y de procesos cognitivos sociales implicados en la empatía y el cumplimiento o la violación de las normas sociales. Se han demostrado diferencias en la actividad neural de la corteza de la ínsula en el contexto de dificultades para mantener y reparar la cooperación durante el intercambio social en personas con TLP¹⁰⁹. Es necesario seguir investigando para aclarar el solapamiento de la disfunción en las áreas del cerebro implicadas en el procesamiento negativo de las emociones y las vulnerabilidades interpersonales en el TLP, ya que esos dos sectores son los que más claramente definen el trastorno.

Los tests neuropsicológicos que evalúan el funcionamiento real del cerebro complementan los resultados de localización de los estudios de imagen. Han confirmado disfunción en áreas como la prefrontal (principalmente) y, además, en la corteza temporal y parietal^{110,111}. Es interesante señalar que las lesiones cerebrales en esas áreas no producen síntomas de TLP¹¹², lo que sugiere que las anomalías cerebrales en pacientes con TLP están más relacionadas con el funcionamiento anómalo de esas áreas.

Si bien la investigación con técnicas de neuroimagen se ha centrado en los mecanismos del procesamiento anómalo de las emociones, la investigación

sobre neuropéptidos ha arrojado luz sobre el estrés y la sensibilidad interpersonal en el TLP. Como ya se ha comentado anteriormente, las personas con TLP suelen experimentar más estrés al inicio de la vida y durante la vida adulta, lo que puede interactuar con factores genéticos y también verse potenciado por éstos, en el contexto de apegos inestables e inseguros. Como ya se ha indicado (véanse las subsecciones «Historia natural» y «Tratamiento y resultados»), muchas características del TLP son reactivas al estrés. Biológicamente, las respuestas elevadas del cortisol al estrés psicosocial y a las respuestas de retroalimentación disreguladas en personas con TLP sugieren deterioro global en la gestión fisiológica del estrés¹¹³. Los sistemas de neuropéptidos que implican a los opioides y la oxitocina también generan respuestas al estrés que demuestran alteración del funcionamiento en el TLP (tabla 5). Tanto los opioides como la oxitocina facilitan las tendencias prosociales. La administración de oxitocina se asocia a mejores resultados en la «lectura de la mente» o interpretación de los estados mentales a partir de indicadores sociales¹¹⁵ y en la colaboración para el intercambio social de tareas en personas normales¹¹⁶. Resultó sorprendente que la administración de oxitocina a personas con TLP en realidad incrementara la desconfianza y redujera la cooperación en un paradigma de intercambio social¹¹⁶. Esto sugiere que el sistema de la oxitocina en el TLP puede producir una tendencia paradójica hacia la desconfianza y la inestabilidad interpersonal en la actividad social, en lugar del tipo de afiliación que causan las respuestas normales a la oxitocina.

IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO BIOPSIOSOCIAL

Hay procesos tanto medioambientales como endógenos que contribuyen al desarrollo y a la presentación clínica del TLP. Si bien las adversidades al inicio de la infancia, los cuidados parentales disfuncionales y el estrés general al inicio de la vida pueden funcionar como robustas fuerzas etiológicas en el desarrollo del TLP, la genética, además de las alteraciones en las funciones reguladoras del cerebro y de los sistemas de neuropéptidos, pueden generar en las personas una mayor predisposición a respuestas patológicas ante el estrés de la vida cotidiana.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha indicado anteriormente, la presencia de una entrevista estructurada fiable para establecer el diagnóstico de TLP sentó las bases para que este diagnóstico fuera incluido en el DSM-III en 1980. Esa entrevista, la Diagnostic Interview for Borderlines (DIB), divide la psicopatología del TLP en los sectores afec-

Tabla 5. Modelado de neuropéptidos en la hipersensibilidad interpersonal y al estrés en el trastorno límite de la personalidad

Neuropéptido	Efectos sobre la regulación del estrés	Efectos de los comportamientos interpersonales	Síntomas o signos en el TLP
Opioides	Regulan las respuestas al factor estresante que induce dolor físico, emocional o social Activan el eje HHS	Median en la «afectividad social» Modulan las respuestas al distrés relacionado con la separación o el rechazo y el alivio relacionado con la reunión Refuerzan la interacción social Implicados en las respuestas de autoapaciguamiento relacionadas con la separación porque apagan las respuestas de miedo y estrés	↓ de los niveles de opioides basales como explicación de la disforia y la sensación de vacío crónicas, así como de la dificultad para autoapaciguarse y de la tendencia a hacer mal uso de los opiáceos ↓ de los niveles de opioides basales y ↓ de la percepción del dolor asociado a autolesión Los antagonistas de los receptores de opioides pueden ↓ autolesión ↓ liberación de opioides en el contexto de tristeza en la corteza orbitofrontal, el núcleo caudado y el <i>accumbens</i> ; probable relación con la disregulación emocional en el TLP Evidencia preliminar de que los polimorfismos de genes concretos de receptores de opioides están relacionados con preocupación respecto al apego y con problemas de identidad
Oxitocina	Inhibe la actividad en el eje HHS Reduce la respuesta al estrés	Central para las tendencias maternas, de apego a la pareja y prosociales (p. ej., en animales, el hecho de lamer y de realizar tareas de higiene o de cuidados; en humanos, la monogamia, el cariño y la mirada maternal) Aumenta la confianza y la colaboración Implicada en leer las expresiones faciales/mentalización Implicada en la codificación de los recuerdos de las interacciones sociales positivas	↓ de los niveles urinarios y en el LCR en personas con antecedentes de malos tratos durante la infancia y separaciones precoces Si bien las personas sin trastorno límite muestran aumento de la colaboración en un paradigma de intercambio económico cuando se les administra oxitocina, las personas con TLP se retraen más y colaboran menos

HHS: eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal; LCR: líquido cefalorraquídeo, TLP: trastorno límite de la personalidad. Adaptada a partir de Stanley y Siever¹⁴.

tivo, cognitivo, conductual e interpersonal, y el diagnóstico requiere obtener puntuación en al menos tres de esos cuatro sectores⁹. Después del DSM-III se desarrollaron varias entrevistas estructuradas fiables para evaluar los criterios específicos para el TLP y para todos los demás trastornos de la personalidad¹¹⁷⁻¹²⁰. Las entrevistas estructuradas de los criterios del DSM han proporcionado gran parte de los conocimientos adquiridos sobre este trastorno. No obstante, la dependencia de un recuento de criterios políticos ha sido objeto de críticas, porque hay 256 posibles combinaciones por las que se puede llegar al diagnóstico de TLP y, por lo tanto, existe el riesgo de una gran heterogeneidad en las muestras. Si bien esta cuestión es estadísticamente cierta, en las muestras clínicas hay mucha varianza en la frecuencia de aparición de los criterios, de manera que es poco frecuente que un paciente cumpla los criterios para el TLP sin cumplir criterios tanto en el sector afectivo como en el interpersonal, los dos que representan el centro del TLP¹²¹. No obstante, hay quien defiende cambiar la valoración del diagnóstico en varios sentidos. Uno es utilizar una descripción mediante pro-

totipos que capturaría una impresión clínica global de «personalidad en el límite»¹²². La otra, apoyada por muchos clínicos y líderes en investigación, es volver al requisito, similar al de la DIB, de que los pacientes obtengan puntuación en múltiples sectores, en lugar de utilizar el número de criterios²¹.

Una vez más, como se ha señalado antes, las *dificultades del diagnóstico diferencial* que rodean al TLP han cambiado. La pregunta original sobre si se trata de una variedad atípica de la esquizofrenia se descartó bastante rápidamente en virtud del modesto solapamiento en la fenomenología y porque no se logró demostrar ninguna conexión familiar o genética del TLP con la esquizofrenia. La duda de si el TLP era una variedad atípica del trastorno afectivo^{123,124} ha resultado más difícil de disipar. El hecho de que la mayoría (aproximadamente el 75 %) de los pacientes con TLP tengan TDM en algún momento de su vida y de que todos presenten disforia resulta difícil de ignorar. Fenomenológicamente, las personas con personalidad límite son claramente diferentes de quienes tienen depresión por sus características conductuales e interpersonales. Pero,

¿esa diferencia puede deberse a la depresión? La evidencia de que la relación familiar es débil⁸⁸ y de que la depresión en el TLP no responde a los antidepresivos^{125,126} (véase más adelante la sección «Tratamiento y resultados») ha sostenido la idea de que son trastornos separados. Sin duda, los psiquiatras dan a muchos pacientes con TLP un diagnóstico de TDM; así se les plantean menos dificultades para el tratamiento y, además, se sienten más preparados para ofrecer tratamientos farmacológicos que terapias psicosociales.

En cuanto al trastorno bipolar, el solapamiento de la fenomenología es más evidente; ambos trastornos tienen disregulación emocional y conductual. La espectacular expansión del diagnóstico de los trastornos del «espectro» bipolar ha significado que ésta ha sido una de las etiquetas equivocadas que más se han asignado a los pacientes con personalidad límite^{127,128} y por las mismas razones desafortunadas por las que se asigna el diagnóstico de TDM. Aquí, no obstante, la comorbilidad del TLP con los trastornos bipolares es mucho menor (~ 15 %), parecen tener un curso mucho más independiente⁶⁶ y la relación familiar es muy débil⁸⁸. La reciente evidencia de que los estabilizadores del estado de ánimo tienen un efecto beneficioso, aunque sea modesto e inconstante, en los pacientes con personalidad límite^{129,130} (véase la sección «Tratamiento y resultados») continuará avivando las preguntas sobre la relación entre estos trastornos y, tristemente, continuará animando a los psiquiatras a confiar en exceso en los tratamientos farmacológicos.

Una cuestión final importante para el diagnóstico diferencial incluye el TEPT¹⁵. Cuando en la década de 1980 se comunicó la alta prevalencia de traumas durante la infancia del paciente con personalidad límite (aproximadamente el 70 %) (véase la sección «Fundamentos biopsicosociales»), se sugirió que el TLP puede ser una variedad atípica y grave del TEPT. En contra de esta idea se postulaba el hecho de que un número significativo de pacientes con TLP no tienen ese tipo de traumas, y de que los pacientes con personalidad límite, a diferencia de quienes tienen TEPT, responden a tratamientos orientados a los sentimientos, no los traumas, que los desafían a tomar el control de sus vidas. Actualmente se reconoce que el trauma precoz grave puede tener secuelas que incluyan un síndrome similar al TLP, denominado «TEPT complejo», en el que el trauma es central y tiene prioridad. Esos pacientes tienen problemas de confianza y de procesamiento cognitivo que implican que los tratamientos del TLP son ineficaces para ellos. Para la mayoría de los pacientes con TLP, como ya se ha indicado, su trauma queda superpuesto a una sensibilidad preexistente genéticamente determinada, y si bien esos niños tendrán dificultades psicofisiológicas para procesar el trauma y dificultades para comunicar esas adversidades, también pueden, de adultos, beneficiarse de las terapias para el TLP.

TRATAMIENTO Y RESULTADOS

TRATAMIENTO PARA EL TLP Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

Siempre se ha considerado que la psicoterapia individual es el tratamiento principal para el TLP. Inicialmente, dominado por el paradigma psicoanalítico, se conceptualizó el TLP en términos de déficits estructurales específicos de la personalidad. Este enfoque predispuso a un tratamiento intensivo, individual y a largo plazo orientado a reestructurar la personalidad y, de este modo, eliminar los síntomas del TLP. Esta opción alimentó el entusiasmo terapéutico que, lamentablemente, no resultó confirmado por la experiencia¹³¹. Las mejorías fueron más excepciones infrecuentes que la regla general, y la mayoría de esos tratamientos estaban, vistos en retrospectiva, condenados al fracaso debido a los efectos tóxicos del modelo psicoanalítico por ser no estructurado, inactivo y dirigido por el paciente.

A principios de la década de 1990 empezó a emerger una segunda generación de tratamientos que sí eran estructurados, de 12-18 meses de duración y orientados a objetivos/síntomas. Se describían en manuales de tratamiento, con frecuencia requerían la participación de un equipo de terapeutas y se pusieron a prueba en ensayos controlados aleatorizados (ECA). En la tabla 6 se presentan cuatro de esos tratamientos validados empíricamente, a los cuales los autores asignan el máximo reconocimiento y uso.

La comparación de los resultados demuestra que todos los tratamientos basados en la evidencia para el TLP producen mejorías similares en la posibilidad de cometer suicidio, en la autolesión deliberada y en la depresión, así como un menor uso de los Servicios de Urgencias, las hospitalizaciones y los fármacos. La mejoría en el funcionamiento, especialmente en el rendimiento laboral, y en la calidad de vida es modesta¹³²⁻¹³⁶. Esos resultados reflejan el curso del TLP comunicado en estudios longitudinales (véase la sección «Historia natural»).

Todos los tratamientos basados en la evidencia comparten varios aspectos relevantes (tabla 7)^{47,137-142}.

Las *terapias de apoyo* se han utilizado con frecuencia como tratamientos de comparación cuando se han evaluado terapias más específicas regidas por teorías, como la terapia dialéctica conductual (TDC), la terapia basada en la mentalización (TBM) y la psicoterapia centrada en la transferencia (PCT). Algunas de esas terapias de apoyo son el tratamiento psiquiátrico general¹⁴³, el tratamiento clínico estructurado¹⁴⁴, la psicoterapia psicoanalítica de apoyo¹⁴⁵ y la terapia de apoyo en grupo¹³⁶. Todos estos enfoques redujeron los síntomas prestando atención a la construcción de habilidades para gestionar la realidad, a la solución de problemas, a la psicoeducación y a la validación. Esos enfoques

Tabla 6. Tratamientos para el trastorno límite de la personalidad basados en la evidencia

Tratamiento (ensayos a favor/ensayos totales)	Descripción	Apoyo empírico	Mecanismos de formación
Terapia dialéctica conductual (TDC) (13/13)	Terapia conductual que enseña la tolerancia al distrés, la regulación emocional, la efectividad interpersonal y la concienciación; el terapeuta está disponible para gestionar crisis; la terapia implica una sesión/semana individual y dos sesiones/semana en grupo; los terapeutas se reúnen una vez/semana para interconsulta en grupo	Revisada en Gunderson y colaboradores ¹⁴⁶	Taller a través de Behavioral Tech (www.behavioraltech.org) y supervisión durante un año
Terapia basada en la mentalización (TBM) (3/3)	Asumiendo una postura de «desconocimiento» y curiosidad sobre el paciente, el terapeuta enseña la habilidad de pensar en uno mismo y en otros en términos de estados intencionales significativos; la terapia implica una sesión/semana individual y dos sesiones/semana en grupo; los terapeutas se reúnen una vez/semana para interconsulta en grupo	Bateman y Fonagy ^{144,164} , Jørgensen y colaboradores ¹³⁶	Taller con el Dr. Bateman y supervisión durante un año
Psicoterapia centrada en la transferencia (PCT) (2/3)	Terapia basada en el apego que potencia el pensamiento integrado sobre uno mismo y sobre los demás mediante el uso de la interpretación de los motivos y las distorsiones en la percepción de uno mismo y de los demás, incluido el terapeuta; implica dos sesiones/semana de terapia individual; los terapeutas se reúnen para supervisión semanal	Clarkin y colaboradores ¹⁴⁵ , Doering y colaboradores ¹³³ , Giessen-Bloo y colaboradores ¹⁴⁹	Taller a través del Personality Disorders Institute (www.borderlinedisorders.com) y supervisión durante un año
Manejo psiquiátrico general (MPG) (1/1)	Gestión individual de casos combinando modelos dinámicos y conductuales; se centra en factores estresantes interpersonales y situacionales; la terapia implica una sesión/semana individual y se anima a utilizar una segunda modalidad (en grupo, familia, mediación); los terapeutas se reúnen para supervisión semanal	McMain y colaboradores ¹⁴³	Taller con el Dr. Gunderson; supervisión deseable

Tabla 7. Principios comunes de las terapias efectivas para el trastorno límite de la personalidad

Principio	Descripción
Médico de cabecera	El médico de cabecera evalúa el progreso, supervisa la seguridad y las comunicaciones. Es activo y, a veces, directivo
Estructura de tratamiento acordada	Los objetivos y los roles deben estar claramente definidos, especialmente los límites personales y las guías clínicas para gestionar las crisis
Conecta actos y sentimientos en respuesta a acontecimientos	El profesional que realiza el tratamiento explora comportamientos problemáticos en el contexto de los acontecimientos, los pensamientos y los sentimientos precipitantes
Apoyo	Los terapeutas proporcionan validación del distrés del paciente y expresan esperanza respecto a la capacidad del paciente para cambiar
El paciente está activamente implicado	Los pacientes tienen que saber que sus progresos dependen de sus intentos activos de lograr el control de sus sentimientos, sus comportamientos y su futuro. La terapia ayuda al paciente a ser más participativo
El terapeuta es activo	Los clínicos son activos (interrumpen los silencios, las disgresiones), se centran en el aquí y ahora (incluidas las respuestas de enfado o evasivas de los pacientes) y ayudan a explorar los pensamientos, los sentimientos y los comportamientos. El terapeuta responde a las cuestiones de seguridad mostrando interés, pero se opone con cautela
El terapeuta monitoriza la contratransferencia, consulta con colegas	La idealización y la devaluación forman parte de un repertorio del paciente para las relaciones, a las que el terapeuta responde en ocasiones con inclinaciones al rescate o al castigo. Esas reacciones (es decir, la contratransferencia), aunque son esperables, pueden interferir en el tratamiento. La consulta con un colega puede ayudar a controlar esos sentimientos

han proporcionado resultados sorprendentemente similares a los de los tratamientos especializados basados en la evidencia (p. ej., TDC, TBM y PCT) y, sin embargo, eran más fáciles de aprender y menos intensivos. Así, se han consolidado como tratamiento más práctico para los clínicos que no son especialistas en el TLP y para los centros clínicos en los que no es posible realizar terapias más especializadas¹⁴⁶.

Otros tratamientos para el TLP

Hoy en día hay 13 intervenciones psicosociales con al menos un ECA que apoya su efectividad (véase una revisión en Stoffers y colaboradores¹⁴⁷). La mayoría carecen de manuales de tratamiento publicados, de mecanismos de formación o de mucha práctica clínica fuera de los ensayos de investigación. Algunos de los más reconocidos y/o potencialmente más útiles son la psicoterapia centrada en proyectos¹⁴⁸, la terapia analítica cognitiva¹⁴⁹ y el entrenamiento de sistemas para la predictibilidad emocional y la resolución de problemas¹⁵⁰.

TRATAMIENTO MULTIMODAL

Hay razones clínicas, conceptuales y empíricas para considerar que los tratamientos multimodales, o divididos, son efectivos. En primer lugar, las modalidades diferentes tienen probabilidad de completarse y potenciarse entre sí. En segundo lugar, los miembros del equipo son una fuente natural de apoyo mutuo. En tercer lugar, el tratamiento multimodal proporciona a los pacientes con TLP válvulas para expresar su ira y su decepción sin dejar el tratamiento¹⁵¹. Por último, como se ha señalado, la participación de los múltiples profesionales que realizan el tratamiento tiene el apoyo de varios ECA para la TDC y la TBM.

Tratamiento familiar

Hay múltiples razones para involucrar a las familias de los pacientes con TLP. En primer lugar, las dinámicas familiares destructivas son un factor contribuyente principal para la suspensión del tratamiento por parte de los pacientes con TLP¹⁵². En segundo lugar, las familias experimentan un nivel significativo de estrés en relación con los problemas del paciente con TLP¹⁵³. En tercer lugar, tengan o no las familias un papel en la adversidad del paciente con TLP, algunas veces los miembros de la familia se ven enredados en relaciones disfuncionales de unos con otros y, de este modo, dificultan el tratamiento. La intervención familiar efectiva proporciona psicoeducación sobre el TLP, su origen, su curso y su tratamiento. Además, enseña habilidades para la resolución de problemas a fin de abordar las dinámicas difíciles, así como la validación y otras habilidades comunicativas para tratar la reactividad emocional del familiar con TLP¹⁵⁴.

Tratamiento en grupo

La terapia en grupo es un componente importante de algunos tratamientos basados en la evidencia (p. ej., TDC y TBM). Los grupos no sólo ofrecen una valiosa oportunidad para aprender a compartir sentimientos, ser empáticos y también gestionar el conflicto y compartir la atención, sino que también entre los miembros del grupo se proporcionan retroalimentación. El tratamiento en grupo para el TLP tiene el apoyo no sólo de ensayos sobre TDC y TBM¹⁴⁷, sino también como modalidad de tratamiento separada para el TLP^{136,155,156}.

Farmacoterapia

Los fármacos sólo tienen un efecto moderado sobre el TLP, y su papel en el tratamiento de este trastorno es adyuvante. Es importante reconocer que muchos síntomas, como los intentos desesperados por evitar el abandono, la sensación de vacío, la alteración de la identidad y la disociación, no responden a la farmacoterapia¹⁵⁷. La prescripción de la medicación puede ayudar a construir una alianza positiva con el paciente con TLP¹⁵¹. La *selección de los tipos de fármacos* es complicada. Aunque los informes iniciales demostraron una efectividad modesta sobre la depresión y la impulsividad mediante inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)¹⁵⁸, metaanálisis más recientes sugieren que sus efectos globales son similares a los de placebo^{126,157}. Los neurolépticos atípicos mostraron una efectividad discretamente superior, especialmente en la mejoría de la inestabilidad del estado de ánimo, la ansiedad, la ira, la impulsividad y los síntomas cognitivos^{126,157}. Los efectos secundarios metabólicos, especialmente el aumento de peso y el riesgo de diabetes, los convierte en menos deseables para los pacientes y reduce la adherencia al tratamiento. Los estabilizadores del estado de ánimo han demostrado cierta efectividad para mejorar la inestabilidad del estado de ánimo, la ira y la impulsividad¹⁵⁷, pero sus posibles efectos secundarios, como la toxicidad hepática y la sedación (con litio), sus efectos secundarios cognitivos (con topiramato) o las erupciones cutáneas (con lamotrigina), reducen el cumplimiento terapéutico. El uso de benzodiazepinas no ha recibido apoyo empírico, y generalmente están contraindicadas para los pacientes con personalidad límite debido a los riesgos de desinhibición¹⁵⁹, adicción y sobredosis. La farmacoterapia tiene una base discretamente más sólida para el tratamiento de trastornos comórbidos como el trastorno bipolar o la dependencia de sustancias (p. ej., buprenorfina para la dependencia de opiáceos¹⁶⁰ o antabús para la dependencia del alcohol¹⁶¹), aunque la psicoterapia concomitante que aborda tanto el TLP como cualquiera de esos trastornos comórbidos es crítica en el proceso terapéutico¹⁶². El TDM en el TLP sólo responde mode-

radamente a los fármacos^{157,163} y suele mejorar únicamente después de mejorar el TLP⁷⁰. Estos resultados subrayan el uso excesivo y, quizás, la sobredosificación con esta clase de medicamentos en los pacientes con personalidad límite.

Los *principios importantes* de la gestión psicofarmacológica de un caso son: 1) crear expectativas realistas, es decir, que los fármacos no tienen probabilidades de producir un cambio curativo y que sus efectos son difíciles de evaluar; 2) asegurar la implicación activa del paciente para identificar los objetivos del tratamiento, mantener el cumplimiento terapéutico, garantizar la seguridad, evaluar los efectos beneficiosos de los fármacos y sus efectos secundarios y leer sobre los fármacos recetados; 3) utilizar el juicio independiente sobre la efectividad de los fármacos, dado que los pacientes con TLP tienden a valorar o restar mérito a los medicamentos según su percepción de la relación con quien los prescribe, es decir, según el miedo a ser controlado o a no recibir cuidados, así como según sus expectativas de lograr la curación¹⁵¹.

Niveles de atención

Todos los psiquiatras deben determinar el nivel de atención apropiado para cada paciente (tabla 8). El principio central es mantener el tratamiento en el nivel menos restrictivo de atención, es decir: proporcionar una estructura suficiente para mantener la seguridad del paciente, pero con exposición suficiente a los problemas para que se mantenga el interés por trabajar para lograr los objetivos del tratamiento. Los niveles más

altos de atención proporcionan seguridad y contención de las crisis, aunque responder a expresiones exageradas de distrés asignando a un paciente con TLP un nivel de atención más alto es una hiperreacción que reforzará la evitación y fomentará la recidiva de las crisis¹⁵¹. Por otro lado, si el nivel de atención es inapropiadamente bajo, el paciente con TLP entrará en una espiral que lo llevará a la angustia y a la desesperación. Las conductas impulsivas aumentarán y el tratamiento se estancará. La determinación del nivel óptimo de cuidados se basa en la experiencia clínica, más que en un algoritmo establecido empíricamente, dado que la investigación en esta área se encuentra socavada por limitaciones metodológicas y éticas (recuadro de la figura 5).

DIRECCIONES PARA EL FUTURO

En este momento, las cuestiones que suponen un desafío para el crecimiento continuado de los conocimientos sobre el TLP son muy diferentes de las que rodeaban a este diagnóstico cuando entró en el DSM-III hace 33 años. La primera de esas cuestiones ha sido respondida convincentemente por la investigación, que ha establecido la coherencia psicométrica unificadora latente y su estructura genética latente sorprendentemente unitaria. Además, su tratabilidad ha quedado repetidamente demostrada por una diversidad de tratamientos que tienen características de solapamiento básicas y replicables. El principal problema al que se enfrentan los pacientes con personalidad límite en la era actual no es que no se sepa cómo ayudarlos, sino que

Tabla 8. Nivel de atención para los pacientes con trastorno límite de la personalidad

Nivel de atención	Objetivos	Duración	Tareas clínicas	Modalidades de tratamiento	Apoyo empírico (calidad)
Hospital 24 h/d 7d/semana	Posibilitar la terapia	1-2 semanas	Seguridad/estabilización de crisis, valoración, planificación del tratamiento	Gestión de casos, fármacos, psicoeducación	Ningún ECA, sólo estudios pre-post (moderado)
Residencial/hospital parcial 10-20 h/semana	Socialización básica	1-6 semanas	Habilidades de la vida diaria, habilidades sociales, control de los impulsos, ayuda a la vida en comunidad, construcción de alianzas	Gestión de casos, psicoeducación de grupos (TCC, autovaloración)	Un ECA y algunos estudios pre-post (débil)
Ambulatorio intensivo 4-10 h/semana	Cambio del comportamiento	3-12 meses	Avanzar en la socialización, el control de los impulsos y la construcción de alianzas	Gestión de casos, grupos (habilidades, interpersonal), psicoterapia individual	Nueve ECA (sólido)
Ambulatorio < 4 h/semana	Crecimiento interpersonal	Toda la necesaria	Introspección, agencia, generalización de habilidades, cambio intrapsíquico, construcción de alianzas	Gestión de casos, grupos (mentalización interpersonal), psicoterapia individual	20 ECA (sólido)

ECA: ensayo controlado aleatorizado; TCC: terapia cognitivo-conductual. Adaptada de Gunderson y colaboradores¹⁴⁶ y de Gunderson y Links¹⁵¹.

Figura 5. Recuadro: Valoración de la calidad de la evidencia para el tratamiento del trastorno límite de la personalidad (TLP) en varios niveles de atención

La evidencia de más calidad es la existente para ambos niveles de atención en régimen ambulatorio. La mayor parte del apoyo para el nivel de atención del Programa Residencial/Parcial y todo el apoyo para el nivel de atención en Hospital provienen de los estudios de diseño pre-post (tabla 8). Muchos de esos estudios se realizaron en muestras de trastornos de la personalidad mixtos¹⁴⁶, lo que limita la generalización de los resultados a los pacientes con TLP. Un diseño pre-post no introduce controles para la evolución natural del trastorno ni tampoco para sesgos como «la regresión a la media», es decir, la tendencia de las valoraciones extremas a volver a niveles menos extremos. Dado que los niveles de síntomas de TLP más altos se dan en un nivel más alto de atención, y dado que esos síntomas son de una naturaleza más voluble y ligada a situaciones concretas, los estudios que utilizan un diseño pre-post son especialmente vulnerables a este tipo de sesgo. Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para comprobar la efectividad de los niveles de atención altos. No obstante, realizar esos estudios resulta complicado, porque la asignación aleatoria de los pacientes con alto riesgo al nivel de atención más alto o más bajo conlleva dilemas éticos. Se necesitan soluciones creativas.

hay profesionales sin formación que infradiagnostican este trastorno y sobremedicación a estos pacientes.

El diagnóstico de TLP se enfrenta actualmente a otras cuestiones muy complicadas. Esta revisión ha identificado y subrayado algunas de esas cuestiones. Una muy destacada corresponde a la necesidad persistente de determinar cuál es el centro de la psicopatología del TLP. Los dos candidatos son el fracaso en la regulación emocional y la hipersensibilidad interpersonal. Si bien ambos candidatos se prestan a los descubrimientos neurobiológicos, sigue habiendo una reticencia manifiesta de los organismos gubernamentales y de las compañías farmacéuticas a invertir en esta investigación. Esta situación, a su vez, está directamente relacionada con otra cuestión persistente y compleja: el estigma que sigue rodeando el diagnóstico. Aquí hay una frontera en la que la educación, empezando por los profesionales de la salud mental, puede atraer el cambio. Una tercera frontera científica de importancia que resulta evidente a partir de esta revisión es la identificación de los marcadores precoces del riesgo de desarrollo del TLP que permitirá intervenciones más precoces. Es probable que esas intervenciones sean de índole psicosocial en el reconocimiento de la excesiva sensibilidad al estrés del niño con personalidad límite. Es necesario buscar la concienciación social y obtener fondos para investigación.

Otras fronteras identificadas en esta revisión atañen al tratamiento del TLP. Hay una gran necesidad de que la próxima generación de tratamientos pueda ser utilizada por más profesionales no especializados y de que forme parte de la formación básica que reciben todos los profesionales de la salud mental. Otro punto deseable es que la próxima generación de tratamientos logre cambios en el desempeño profesional y, de manera más generalizada, en las relaciones sociales de los pacientes con TLP. Los procesos de rehabilitación social deberían ser componentes principales del trata-

miento. Una consecuencia relacionada es que los futuros parámetros de la evolución deberían valorar las dificultades neurobiológicas y psicológicas del TLP. La mejor forma de organizar los tratamientos es centrarlos en ayudar a la persona a controlar el estrés mediante intervenciones para la gestión de cada caso, así como intervenciones psicoterapéuticas diseñadas para aumentar la actividad prefrontal en el procesamiento de las emociones y otras diseñadas para aumentar el apego interrumpiendo las tendencias sociales disfuncionales que pueden deberse en parte a respuestas neurobiológicas alteradas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stern A: Psychoanalytic investigation and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanal Q* 1938; 7:467-489.
2. Knight RP: Borderline states. *Bull Menninger Clin* 1953; 17:1-12.
3. Grinker R, Werble B, Drye R: *The Borderline Syndrome: A Behavioral Study of Ego Functions*. New York, Basic Books, 1968.
4. Kety SS, Rosenthal DH, Wender P, Schulsinger F: The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics, in *The Transmission of Schizophrenia*. Edited by Rosenthal D, Kety S. New York, Pergamon Press, 1968, pp 345-362.
5. Kernberg O: Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc* 1967; 15:641-685.
6. Kernberg O: The treatment of patients with borderline personality organization. *Int J Psychoanal* 1968; 49:600-619.
7. Gunderson JG, Singer MT: Defining borderline patients: an overview. *Am J Psychiatry* 1975; 132:1-10.
8. Gunderson JG, Kolb JE, Austin V: The diagnostic interview for borderline patients. *Am J Psychiatry* 1981; 138:896-903.
9. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL: The revised diagnostic interview for borderlines: discriminating BPD from other axis II disorders. *J Pers Disord* 1989; 3:10-18.
10. Gunderson JG, Kolb JE: Discriminating features of borderline patients. *Am J Psychiatry* 1978; 135:792-796.
11. Clifton A, Pilkonis PA: Evidence for a single latent class of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders borderline personality pathology. *Compr Psychiatry* 2007; 48:70-78.
12. Fossati A, Madeddu F, Maffei C: Borderline Personality Disorder and childhood sexual abuse: a meta-analytic study. *J Pers Disord* 1999; 13:268-280.

13. Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, Stout RL, Zanarini MC, McGlashan TH: Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:284-290.
14. Taylor J, Reeves M: Structure of borderline personality disorder symptoms in a nonclinical sample. *J Clin Psychol* 2007; 63:805-816.
15. Gunderson JG: Borderline personality disorder: ontogeny of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 2009; 166:530-539.
16. Krueger RF, Skodol AE, Livesley WJ, Shrout PE, Huang Y: Synthesizing dimensional and categorical approaches to personality disorders: refining the research agenda for DSM-V Axis I. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16(Suppl 1):S65-S73.
17. Kendler KS, Myers J, Reichborn-Kjennerud T: Borderline personality disorder traits and their relationship with dimensions of normative personality: a web-based cohort and twin study. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123:349-359.
18. Hudson JI, Zanarini MC, Mitchell KS, Choi-Kain LW, Gunderson JG: The association of familial internalizing and externalizing liability factors to borderline personality disorder. Unpublished
19. DePue RA, Lenzenweger MF: Personality disorders as emergent phenotypes from multiple interaction neurobehavioral systems, in (Eds), *Handbook of Personality Disorders*, 2nd Ed. Edited by Clarkin JF, Lenzenweger MF. New York, Guilford Press, 2005.
20. Kendler KS, Aggen SH, Czajkowski N, Røysamb E, Tambs K, Torgersen S, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T: The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: a multivariate twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1438-1446.
21. Gunderson JG: Revising the borderline diagnosis for DSM-V: an alternative proposal. *J Pers Disord* 2010; 24:694-708.
22. Torgersen S: Epidemiology, in *The Oxford Handbook of Personality Disorders*. Edited by Widiger T. New York, Oxford University Press, 2012, pp 186-205.
23. Trull TJ, Jahng S, Tomko RL, Wood PK, Sher KJ: Revised NESARC personality disorder diagnoses: gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorders. *J Pers Disord* 2010; 24:412-426.
24. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, Smith SM, Dawson DA, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ: Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:533-545.
25. Lenzenweger MF, Loranger AW, Korfine L, Neff C: Detecting personality disorders in a nonclinical population. Application of a 2-stage procedure for case identification. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:345-351.
26. Torgersen S, Kringle E, Cramer V: The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:590-596.
27. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Anderson K: Immigration and lifetime prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Mexican Americans and non-Hispanic whites in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1226-1233.
28. Johnson JG, Cohen P, Kasen S, Skodol AE, Oldham JM: Cumulative prevalence of personality disorders between adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:410-413.
29. Zimmerman M, Chelminski I, Young D: The frequency of personality disorders in psychiatric patients. *Psychiatr Clin North Am* 2008; 31:405-420, vi.
30. Korzekwa MI, Dell PF, Links PS, Thabane L, Webb SP: Estimating the prevalence of borderline personality disorder in psychiatric outpatients using a two-phase procedure. *Compr Psychiatry* 2008; 49:380-386.
31. Hull JW, Yeomans F, Clarkin J, Li C, Goodman G: Factors associated with multiple hospitalizations of patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Serv* 1996; 47:638-641.
32. Hayashi N, Igarashi M, Imai A, Osawa Y, Utsumi K, Ishikawa Y, Tokunaga T, Shimoto K, Harima H, Tatebayashi Y, Kumagai N, Nozu M, Ishii H, Okazaki Y: Psychiatric disorders and clinical correlates of suicidal patients admitted to a psychiatric hospital in Tokyo. *BMC Psychiatry* 2010; 10:109 doi: 10.1186/1471-244X-10-109.
33. Bender DS, Skodol AE, Pagano ME, Dyck IR, Grilo CM, Shea MT, Sanislow CA, Zanarini MC, Yen S, McGlashan TH, Gunderson JG: Prospective assessment of treatment use by patients with personality disorders. *Psychiatr Serv* 2006; 57:254-257.
34. Zanarini MC, Frankenburg FR, Khera GS, Bleichmar J: Treatment histories of borderline inpatients. *Compr Psychiatry* 2001; 42:144-150.
35. Gross R, Olsson M, Gameroff M, Shea S, Feder A, Fuentes M, Lantigua R, Weissman MM: Borderline personality disorder in primary care. *Arch Intern Med* 2002; 162:53-60.
36. Frankenburg FR, Zanarini MC: Obesity and obesity-related illnesses in borderline patients. *J Pers Disord* 2006; 20:71-80.
37. Widiger T, Trull T: Borderline and narcissistic personality disorders, in *Comprehensive book of psychopathology*. Edited by Sucker PB, Adams HE. New York Plenum, 1993.
38. Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC: DSM-IV personality disorders in the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 2007; 62:553-564.
39. Zlotnick C, Rothschild L, Zimmerman M: The role of gender in the clinical presentation of patients with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2002; 16:277-282.
40. Skodol AE, Bender DS: Why are women diagnosed borderline more than men? *Psychiatr Q* 2003; 74:349-360.
41. Henry KA, Cohen CI: The role of labeling processes in diagnosing borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1527-1529.
42. Sprack J: Abnormality ratings of the DSM-III-R personality disorder criteria for males vs. females. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184:314-316.
43. Morey LC, Ochoa ES: An investigation of adherence to diagnostic criteria. *J Pers Disord* 1989; 3:180-192.
44. Grilo CM, Pagano ME, Skodol AE, Sanislow CA, McGlashan TH, Gunderson JG, Stout RL: Natural course of bulimia nervosa and of eating disorder not otherwise specified: 5-year prospective study of remissions, relapses, and the effects of personality disorder psychopathology. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:738-746.
45. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR: Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163:827-832.
46. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR: The McLean Study of Adult Development (MSAD): overview and implications of the first six years of prospective follow-up. *J Pers Disord* 2005; 19:505-523.
47. Gunderson JG: Clinical Report: Borderline Personality Disorder. *N Engl J Med* 2011; 5:2037-2042.
48. Wang, et al 2012.
49. Ikuta N, Zanarini MC, Minakawa K, Miyake Y, Moriya N, Nishizono-Maher A: Comparison of American and Japanese outpatients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 1994; 35:382-385.
50. Pondé MP, Freire AC, Mendonça MS: The prevalence of mental disorders in prisoners in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *J Forensic Sci* 2011; 56:679-682.
51. Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, Coid B, Dahl A, Diekstra RF, Ferguson B, et al: The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:215-224.
52. Moriya N, Miyake Y, Minakawa K, Ikuta N, Nishizono-Maher A: Diagnosis and clinical features of borderline personality disorder in the east and west: a preliminary report. *Compr Psychiatry* 1993; 34:418-423.
53. McGlashan TH: The Chestnut Lodge follow-up study. III. Long-term outcome of borderline personalities. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:20-30.
54. Plakun EM: Prediction of outcome in borderline personality disorder. *J Personal Disord* 1991; 5:93-101.
55. Stone MH: *The Fate of Borderline Patients*. New York, Guilford, 1990.
56. Goodman M, Patil U, Triebwasser J, Diamond E, Hiller A, Hoffman P, Goldberg S, Koenigsberg H, Siever L, New A: Parental viewpoints of trajectories to borderline personality disorder in female offspring. *J Pers Disord* 2010; 24:204-216.
57. Chanen AM, Jackson HJ, McGorry PD, Allot KA, Clarkson V, Yuen HP: Two-year stability of personality disorder in older adolescent outpatients. *J Pers Disord* 2004; 18:526-541.
58. McGlashan TH, Grilo CM, Sanislow CA, Ralevski E, Morey LC, Gunderson JG, Skodol AE, Shea MT, Zanarini MC, Bender DS, Stout RL, Yen S, Pagano ME: Two-year prevalence and stability of individual DSM-IV criteria for schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders: toward a hybrid model of axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162:883-889.
59. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G: Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2012; 169:476-483.

60. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, Shea MT, Morey LC, Grilo CM, Zanarini MC, Yen S, Markowitz JC, Sanislow C, Ansell E, Pinto A, Skodol AE: Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:827-837.
61. Zanarini MC, Jacoby RJ, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G: The 10-year course of social security disability income reported by patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. *J Pers Disord* 2009; 23:346-356.
62. Gunderson JG, Bender D, Sanislow C, Yen S, Rettew JB, Dolan-Sewell R, Dyck I, Morey LC, McGlashan TH, Shea MT, Skodol AE: Plausibility and possible determinants of sudden "remissions" in borderline patients. *Psychiatry* 2003; 66:111-119.
63. Shea MT: Life events and change in course of personality disorders. Presented May 24, 2007 at Am Psychoanalytic Association Annual Meeting, San Diego, California.
64. Yen S, Pagano ME, Shea MT, Grilo CM, Gunderson JG, Skodol AE, McGlashan TH, Sanislow CA, Bender DS, Zanarini MC: Recent life events preceding suicide attempts in a personality disorder sample: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73:99-105.
65. Brodsky BS, Groves SA, Oquendo MA, Mann JJ, Stanley B: Interpersonal precipitants and suicide attempts in borderline personality disorder. *Suicide Life Threat Behav* 2006; 36:313-322.
66. Gunderson JG, Daversa MT, Grilo CM, McGlashan TH, Zanarini MC, Shea MT, Skodol AE, Yen S, Sanislow CA, Bender DS, Dyck IR, Morey LC, Stout RL: Predictors of 2-year outcome for patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163:822-826.
67. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G: The 10-year course of psychosocial functioning among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122:103-109.
68. Bender DS, Dolan RT, Skodol AE, Sanislow CA, Dyck IR, McGlashan TH, Shea MT, Zanarini MC, Oldham JM, Gunderson JG: Treatment utilization by patients with personality disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:295-302.
69. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR: Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *J Clin Psychiatry* 2004b; 65:28-36.
70. Gunderson JG, Morey LC, Stout RL, Skodol AE, Shea MT, McGlashan TH, Zanarini MC, Grilo CM, Sanislow CA, Yen S, Daversa MT, Bender DS: Major depressive disorder and borderline personality disorder revisited: longitudinal interactions. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1049-1056.
71. Shea MT, Stout RL, Yen S, Pagano ME, Skodol AE, Morey LC, Gunderson JG, McGlashan TH, Grilo CM, Sanislow CA, Bender DS, Zanarini MC: Associations in the course of personality disorders and Axis I disorders over time. *J Abnorm Psychol* 2004; 113:499-508.
72. Modell A: Primitive object relationships and the predisposition to schizophrenia. *Int J Psychoanal* 1963; 44:282-291.
73. Masterson JF: Treatment of the adolescent with borderline syndrome. A problem in separation-individuation. *Bull Menninger Clin* 1971; 35:5-18.
74. Bradley SJ: The relationship of early maternal separation to borderline personality in children and adolescents: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1979; 136(4A):424-426.
75. Gunderson JG, Kerr J, Englund DW: The families of borderlines. A comparative study. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:27-33.
76. Frank H, Hoffman N: Borderline empathy: an empirical investigation. *Compr Psychiatry* 1986; 27:387-395.
77. Herman J: *Trauma and Recovery*. New York, Basic Books, 1992.
78. Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA: Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:490-495.
79. Gunderson JG, Sabo AN: The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD. *Am J Psychiatry* 1993; 150:19-27.
80. Bierer LM, Yehuda R, Schmeidler J, Mitropoulou V, New AS, Silverman JM, Siever LJ: Abuse and neglect in childhood: relationship to personality disorder diagnoses. *CNS Spectr* 2003; 8:737-754.
81. Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, R  ther E: Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res* 2005; 134:169-179.
82. Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP: Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:600-606.
83. Carlson EA, Egeland B, Sroufe LA: A prospective investigation of the development of borderline personality symptoms. *Dev Psychopathol* 2009; 21:1311-1334.
84. Chanen AM, Kaess M: Developmental pathways to borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14:45-53.
85. Agrawal HR, Gunderson J, Holmes BM, Lyons-Ruth K: Attachment studies with borderline patients: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12:94-104.
86. Levy KN: The implications of attachment theory and research for understanding borderline personality disorder. *Dev Psychopathol* 2005; 17:959-986.
87. Choi-Kain LW, Fitzmaurice GM, Zanarini MC, Laverdiere O, Gunderson JG: The relationship between self-reported attachment styles, interpersonal dysfunction, and borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197:816-821.
88. White CN, Gunderson JG, Zanarini MC, Hudson JI: Family studies of borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2003; 11:8-19.
89. Torgersen S, Lygren S,   ien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Tambs K, Kringle E: A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry* 2000; 41:416-425.
90. Livesley WJ, Jang KL, Jackson DN, Vernon PA: Genetic and environmental contributions to dimensions of personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1826-1831.
91. Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA, Jackson DN: Heritability of personality disorder traits: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:438-444.
92. Distel MA, Willemsen G, Ligthart L, Derom CA, Martin NG, Neale MC, Trull TJ, Boomsma DI: Genetic covariance structure of the four main features of borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2010; 24:427-444.
93. Collier DA, Stober GA, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, M  ller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP: A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1:453-460.
94. Coccaro EF: Neurotransmitter correlates of impulsive aggression in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 794:82-89.
95. Simeon D, Stanley B, Frances A, Mann JJ, Winchel R, Stanley M: Self-mutilation in personality disorders: psychological and biological correlates. *Am J Psychiatry* 1992; 149:221-226.
96. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386-389.
97. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B: The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:529-535.
98. Wagner S, Baskaya O, Lieb K, Dahmen N, Tadic A: The 5-HTTLPR polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *J Psychiatr Res* 2009; 43:1067-1072.
99. Distel MA, Middeldorp CM, Trull TJ, Derom CA, Willemsen G, Boomsma DI: Life events and borderline personality features: the influence of gene-environment interaction and gene-environment correlation. *Psychol Med* 2011; 41:849-860.
100. Verschoor E, Markus CR: Affective and neuroendocrine stress reactivity to an academic examination: influence of the 5-HTTLPR genotype and trait neuroticism. *Biol Psychol* 2011; 87:439-449.
101. Orr SP, Lasko NB, Macklin ML, Pineles SL, Chang Y, Pitman RK: Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiological reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biol Mood Anxiety Disord* 2012; 2:8.
102. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, Thron A, Sass H: Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 292-298.
103. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, Gore JC, Olson IR, McGlashan TH, Wexler BE: Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1284-1293.
104. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ: Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2007; 155:231-243.
105. Ruocco AC, Medaglia JD, Ayaz H, Chute DL: Abnormal prefrontal cortical response during affective processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2010; 182:117-122.
106. Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner MI, Stern E: Failure of frontolimbic inhibitory function in the context

- of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1832-1841.
107. Ruocco AC, Amirthasagam S, Choi-Kain LW, McMain SF: Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 153-160.
 108. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeeley HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45:651-660.
 109. King-Casas B, Sharp C, Lomax-Bream L, Lohrenz T, Fonagy P, Montague PR: The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science* 2008; 321:806-810.
 110. LeGris J, van Reekum R: The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Can J Psychiatry* 2006; 51:131-142.
 111. Fertuck EA, Lenzenweger MF, Clarkin JF, Hoermann S, Stanley B: Executive neurocognition, memory systems, and borderline personality disorder. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:346-375.
 112. Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD: Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2360-2373.
 113. Zimmerman DJ, Choi-Kain LW: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17:167-183.
 114. Stanley B, Siever LJ: The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *Am J Psychiatry* 2010; 167:24-39.
 115. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC: Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007; 61:731-733.
 116. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E: Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6:556-563.
 117. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW: Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders – Patient version (SCID-I/P). New York, Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1996.
 118. Loranger AW, Junca A, Sartorius N (ed): Assessment and diagnosis of personality disorders. The ICD-10 International Personality Disorder Examination. Cambridge, England, Cambridge Univ Press, 1997.
 119. Pfohl B, Coryell W, Zimmerman M, Stangl D: Prognostic validity of self-report and interview measures of personality disorder in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:468-472.
 120. Zanarini MC, Frankenburg FR, Sickel AE, Yong L: The Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders (DIPD-IV). Belmont, MA, McLean Hospital, 1996.
 121. Zimmerman M: A critique of the proposed prototype rating system for personality disorders in DSM-5. *J Pers Disord* 2011; 25:206-221.
 122. Shedler J, Westen D: Refining personality disorder diagnosis: integrating science and practice. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1350-1365.
 123. Akiskal HS: Borderline: an adjective in search of a noun, in *Handbook of Borderline Disorders*. Edited by Silver D, Rosenbluth M, et al. Madison, CT, International Universities Press, Inc, 1992, pp 155-177.
 124. Stone M: Contemporary shift of the borderline concept from a schizotypic disorder to a subaffective disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1979; 2:577-594.
 125. Feurino L 3rd, Silk KR: State of the art in the pharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13:69-75.
 126. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H: Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:14-25.
 127. Paris J, Gunderson JG, Weinberg I: The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry* 2007; 48:145-154.
 128. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D: Psychiatric diagnoses in patients previously overdiagnosed with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:26-31.
 129. Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN: Pharmacotherapy of bipolar II disorder: a critical review of current evidence. *Bipolar Disord* 2004; 6:14-25.
 130. Shelton MD, Calabrese JR: Current concepts in rapid cycling bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2:310-315.
 131. Waldinger RJ, Gunderson JG: Completed psychotherapies with borderline patients. *Am J Psychother* 1984; 38:190-202.
 132. Bateman A, Fonagy P: 8-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder: mentalization-based treatment versus treatment as usual. *Am J Psychiatry* 2008; 165:631-638.
 133. Doering S, Hörz S, Rentrop M, Fischer-Kern M, Schuster P, Benecke C, Buchheim A, Martius P, Buchheim P: Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010; 196:389-395.
 134. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM, Brown MZ, Gallop RJ, Heard HL, Korslund KE, Tutek DA, Reynolds SK, Lindenboim N: Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:757-766.
 135. McMain SF, Guimond T, Streiner DL, Cardish RJ, Links PS: Dialectical behavior therapy compared with general psychiatric management for borderline personality disorder: clinical outcomes and functioning over a 2-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2012; 169:650-661.
 136. Jørgensen CR, Freund C, Bøye R, Jordet H, Andersen D, Kjølbjerg M: Outcome of mentalization-based and supportive psychotherapy in patients with borderline personality disorder: a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand* (Epub ahead of print: Aug 17, 2012; doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01923.x.)
 137. Bateman AW: Treating borderline personality disorder in clinical practice. *Am J Psychiatry* 2012; 169:560-563.
 138. de Groot ER, Verheul R, Trijsburg RW: An integrative perspective on psychotherapeutic treatments for borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2008; 22:332-352.
 139. Gabbard GO: Do all roads lead to Rome? New findings on borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:853-855.
 140. Livesely WJ: *Handbook of Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. New York, Wiley, 2001.
 141. Paris JL: *Treatment of Borderline Personality Disorder: A Guide to Evidence-Based Practice*. New York, The Guilford Press, 2008.
 142. Weinberg I, Ronningstam E, Goldblatt MJ, Schechter M, Maltzberger JT: Common factors in empirically supported treatments of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13:60-68.
 143. McMain SF, Links PS, Gnam WH, Guimond T, Cardish RJ, Korman L, Streiner DL: A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1365-1374.
 144. Bateman A, Fonagy P: Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1355-1364.
 145. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, Kernberg OF: Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007; 164:922-928.
 146. Gunderson JG, Stout RL, Shea MT, Keuroghlian A, Morey LC, Grilo CM, Sanislow C, Yen S, Zanarini MC, Markowitz JC, McGlashan TH, Skodol AE: Interactions of borderline personality disorder and mood disorders over ten years. *Br J Psychiatry* (under review).
 147. Staffers JM, Völlm BA, Röver G, Timmer A, Huband N, Lieb K: Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD005652.
 148. Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P, van Tilburg W, Dirksen C, van Asselt T, Kremers I, Nadort M, Arntz A: Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:649-658.
 149. Chanen AM, Jackson HJ, McCutcheon LK, Jovev M, Dudgeon P, Yuen HP, Germano D, Nistico H, McDougall E, Weinstein C, Clarkson V, McGorry PD: Early intervention for adolescents with borderline personality disorder using cognitive analytic therapy: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008; 193:477-484.
 150. Blum N, St John D, Pfohl B, Stuart S, McCormick B, Allen J, Arndt S, Black DW: Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS) for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial and 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2008; 165:468-478.
 151. Gunderson JG, Links P: *Borderline Personality Disorder: A Clinical Guide*, 2nd ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc., 2008.
 152. Gunderson JG, Frank AF, Ronningstam EF, Wachter S, Lynch VJ, Wolf PJ: Early discontinuance of borderline patients from psychotherapy. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177:38-42.
 153. Goodman M, Patil U, Triebwasser J, Hoffman P, Weinstein ZA, New A: Parental burden associated with borderline personality disorder in female offspring. *J Pers Disord* 2011; 25:59-74.
 154. Hoffman PD, Fruzzetti AE, Buteau E, Neiditch ER, Penney D, Bruce ML, Hellman F, Struening E: Family connections: a program for relatives of persons with borderline personality disorder. *Fam Process* 2005; 44:217-225.

155. Farrell JM, Shaw IA, Webber MA: A schema-focused approach to group psychotherapy for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009; 40:317-328.
156. Gratz KL, Gunderson JG: Preliminary data on an acceptance-based emotion regulation group intervention for deliberate self-harm among women with borderline personality disorder. *Behav Ther* 2006; 37:25-35
157. Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM: Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010; 196:4-12.
158. Soloff PH: Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: symptom-specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation. *Bull Menninger Clin* 1998; 62:195-214
159. Cowdry RW, Gardner DL: Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:111-119
160. Orman JS, Keating GM: Spotlight on buprenorphine/naloxone in the treatment of opioid dependence. *CNS Drugs* 2009; 23:899-902.
161. Jørgensen CH, Pedersen B, Tønnesen H: The efficacy of disulfiram for the treatment of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35:1749-1758.
162. van den Bosch LM, Verheul R: Patients with addiction and personality disorder: Treatment outcomes and clinical implications. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:67-71.
163. Mercer D, Douglass AB, Links PS: Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord* 2009; 23:156-174.
164. Bateman A, Fonagy P: Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1563-1569.
165. Stone MH, Stone DK, Hurt SW: Natural history of borderline patients treated by intensive hospitalization. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10:185-206.
166. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR: The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:274-283.

Avances biológicos en trastornos de la personalidad

M. Mercedes Perez-Rodríguez^{1,2,3}, MD, PhD; Lauren Zaluda¹, BA, y Antonia S. New^{1,2}, MD

¹Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, Estados Unidos;

²The Mental Illness Research Education and Clinical Center, James J. Peters Veterans Affairs Medical Center, Bronx, New York, Estados Unidos;

³Department of Veterans Affairs Office of Academic Affiliations Advanced Fellowship Program in Mental Illness Research and Treatment and the Medical Research Service of the Veterans Affairs James J Peters VAMC, Bronx, New York, Estados Unidos

Los estudios neurobiológicos se han centrado principalmente en los trastornos del Eje I del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición [DSM-IV], ya que se manifiestan mediante una sintomatología extensa y, a menudo, grave y episódica. No obstante, cada vez se presta más atención a la neurobiología de los trastornos de la personalidad, consistente principalmente en rasgos de inadaptación que dificultan el funcionamiento y la adaptación al entorno. Estos conjuntos de rasgos de inadaptación son parcialmente hereditarios, se asocian a genes candidatos específicos que se están empezando a identificar en estudios genéticos preliminares y tienen su base en cambios específicos en los circuitos neurológicos; el trastorno límite de la personalidad (TLP), el trastorno antisocial de la personalidad (TAP) y el trastorno esquizotípico de la personalidad (TETP) son los más estudiados y para los que se dispone de la evidencia empírica más amplia. Una mayor comprensión de la base neurobiológica de estos trastornos aportará información a la conceptualización de los trastornos de la personalidad en el nuevo sistema diagnóstico no axial del DSM-5.

MARCO CONCEPTUAL

El estudio de los trastornos de la personalidad concebidos como entidades categoriales ha sido tradicionalmente un territorio de los modelos psicoanalíticos o conductuales. No obstante, está surgiendo un área de estudio, encabezada por el programa Research Domain Criteria (RDoC) del National Institute of Mental Health (NIMH)¹, que pretende descubrir los fundamentos neurobiológicos de las dimensiones que constituyen los trastornos mentales². Esas nuevas direcciones en la investigación neurobiológica en psiquiatría convergen con nuevas concepciones dimensionales de los trastornos de la personalidad³ y con intentos de identificar la base neural para los rasgos subyacentes a los trastornos de la personalidad, como la disregulación afectiva (inestabilidad afectiva y afectividad negativa), la agresividad desinhibida, la ansiedad/evitación, la disregulación cognitiva/perceptual y el desapego/aislamiento social. Los extremos de esos rasgos, expresados como dimensiones de síntomas, cristalizan en los trastornos de la personalidad prototípicos. Por ejemplo, el trastorno límite de la personalidad (TLP) se caracteriza por inestabilidad afectiva, desinhibición/agresividad y deterioro cognitivo social/interpersonal. El trastorno esquizotípico de la personalidad (TETP) comprende el aislamiento/desapego social y la desorganización cognitiva/perceptual, y el trastorno antisocial de la personalidad (TAP) se caracteriza por agresividad desinhibida y antagonismo. El conjunto de rasgos

que sitúa a una persona en riesgo de desarrollar un trastorno de la personalidad también le atribuye riesgo de tener otras enfermedades psiquiátricas, como depresión y trastornos de ansiedad, especialmente, lo que explica la alta tasa de comorbilidad con los trastornos de la personalidad².

El estudio de la neurobiología de los trastornos de la personalidad proporciona una puerta de acceso a la comprensión de las relaciones entre el cerebro y la conducta que se generan sobre la variación individual en el umbral de ansiedad, la regulación de la afectividad, la cognición social y la inhibición/agresividad, por lo que puede ayudarnos a entender el circuito subyacente a esos dominios críticos. Se han identificado varias anomalías estructurales y funcionales del cerebro como los presuntos fundamentos biológicos de los rasgos dimensionales subyacentes a los trastornos de la personalidad, especialmente los datos obtenidos mediante estudios con resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT). Por ejemplo, la disregulación afectiva y la desinhibición/agresividad del TLP están relacionadas con disfunción en los circuitos frontolímbicos, incluyendo estructuras límbicas tales como el núcleo amigdalino y la ínsula, reguladas por las regiones prefrontales, incluida la corteza orbitofrontal (COF). El deterioro cognitivo del TETP puede estar relacionado con alteraciones en la función dopaminérgica prefrontal, mientras que las deficiencias en los sistemas de do-

pamina en el estriado ventral pueden estar relacionadas con desapego/anhedonia. Estos circuitos específicos están modulados por neurotransmisores tales como la serotonina o la noradrenalina y por neuropeptidos, y esos moduladores pueden modificar la sensibilidad y la respuesta características de esos circuitos.

El estudio de la genética de los trastornos de la personalidad puede identificar genes críticos que regulan la estructura de esos circuitos y su conectividad, así como los moduladores que los regulan. Dado que se cree que los trastornos de la personalidad aparecen por la interacción de la genética y el ambiente durante todo el curso del desarrollo, conocer la neurobiología de esos trastornos permitirá describir las interacciones entre genes y ambiente, así como los mecanismos por los que esas interacciones se manifiestan en el curso del desarrollo. Hay influencias del entorno que también pueden alterar la expresión del genoma mediante factores epigenéticos, que también están empezando a ser estudiados en los trastornos de la personalidad. Identificando la variación genética y su regulación epigenética, así como diferenciando aspectos funcionales de neurocircuitos específicos, es posible describir los mecanismos moleculares subyacentes a los trastornos de la personalidad.

El TLP⁴, el TAP⁵ y el TETP⁶ son los trastornos de la personalidad más estudiados. En esta revisión, en lugar de revisar todos los trastornos de la personalidad recogidos en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición [DSM-IV], se revisan los datos disponibles para estos tres trastornos.

TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

CARACTERÍSTICAS

El TLP se caracteriza por un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la imagen de uno mismo y la afectividad, así como por una clara impulsividad que se manifiesta al inicio de la edad adulta y se presenta en diversos contextos, indicados por al menos cinco de los nueve criterios del DSM-IV⁷. Las dimensiones centrales del TLP comprenden la inestabilidad afectiva, la desinhibición/agresividad impulsiva y el deterioro cognitivo social/interpersonal. Los pacientes con TLP tienen alto riesgo de suicidio, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 8-10 %⁸.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores neurobiológicos que contribuyen a la génesis del TLP pueden conceptualizarse en relación con los rasgos centrales del trastorno (inestabilidad afectiva y agresividad impulsiva).

ANOMALÍAS DEL CEREBRO

Estructurales

Uno de los datos documentados de manera más constante es que las personas con TLP tienen un volumen de la circunvolución cingulada anterior (CCA) menor que el de los controles sanos⁹⁻¹². Otras anomalías estructurales en el TLP comprenden la reducción del volumen del hipocampo¹³⁻¹⁶, del núcleo amigdalino^{16,17} y de las áreas circundantes del lóbulo temporal¹⁸. Es importante señalar que algunos estudios, pero no todos¹⁹, han planteado la posibilidad de que los volúmenes más pequeños en personas con TLP pueden estar relacionados con comorbilidad con el TETP o antecedentes de trauma grave, por lo que se refiere al volumen del hipocampo^{16,20,21}, y todavía no está claro el efecto del trastorno depresivo mayor (TDM) comórbido sobre el volumen del núcleo amigdalino²².

Funcionales

Hay una considerable base de apoyo para el modelo de reducción de la modulación prefrontal media de las estructuras límbicas (especialmente el núcleo amigdalino), que parecen estar hiperactivas en pacientes con TLP, lo que da lugar a disregulación de las emociones y a agresividad^{23,24}. Múltiples estudios han documentado que en el TLP está alterada la activación de las áreas frontal y prefrontal implicadas en la regulación de las emociones^{25,26}. La reducción de la actividad en la CCA y en la corteza orbitofrontal (COF) está correlacionada con agresividad impulsiva en el TLP²⁵. Los primeros estudios con PET mostraron una reducción de la actividad en la COF y la CCA en personas con TLP en comparación con los controles sanos²⁵⁻²⁹. Un estudio más reciente con PET sobre la agresividad inducida en el laboratorio usando el Point Subtraction Aggression Paradigm documentó que los pacientes con TLP y con agresividad impulsiva mostraban un aumento del índice metabólico relativo de la glucosa en la COF y el núcleo amigdalino en respuesta a la provocación, pero no en regiones del cerebro más dorsales con control cognitivo de la agresividad. Por el contrario, durante la provocación de la agresividad, las personas sanas mostraron un aumento de la respuesta metabólica relativa de la glucosa en regiones dorsales de la corteza prefrontal, implicadas en el control cognitivo descendente de la agresividad y, más ampliamente, de la emotividad³⁰.

La mayoría de los estudios con resonancia magnética funcional (RMf) que utilizaban estímulos emocionales han demostrado resultados similares de activación prefrontal reducida en personas con TLP, con algunas excepciones y resultados contradictorios³¹⁻³³. La mayoría de los estudios sobre el TLP han demostrado menos activación (o más desactivación) de las áreas

frontales implicadas en el control descendente de las emociones, incluidas la COF y la CCA, en personas con TLP comparadas con controles sanos en respuesta a pruebas emocionales^{10,34-37}, aunque algunos estudios del TLP han demostrado aumento de la activación prefrontal ante imágenes emotivas^{10,33}, ante conflictos no resueltos³⁸ y ante el dolor³¹. También se ha comunicado una mala conectividad entre la COF y el núcleo amigdalino en asociación con la agresividad³⁹. Entre tanto, muchos estudios de neuroimagen sugieren anomalías límbicas tales como una hiperactividad del núcleo amigdalino en el TLP^{30,40}. En resumen, parece que, en pacientes con TLP, las regiones prefrontales del cerebro que suelen frenar las expresiones de las emociones y más globalmente de la agresividad (p. ej., la COF y la CCA) pueden no llegar a activarse durante la provocación emocional, mientras que hay áreas del sistema límbico (p. ej., el núcleo amigdalino) que parecen hiperresponder a las pruebas emocionales.

Es importante señalar que muchos de los circuitos implicados en el TLP (incluido un modelo de reducción de la respuesta en la CCA/COF con hiperrespuesta asociada del núcleo amigdalino) parecen estar implicados en otros trastornos psiquiátricos, como el TDM⁴¹, el trastorno bipolar⁴² y el trastorno por estrés postraumático (TEPT)⁴³, lo que indica una posible falta de especificidad.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos constituyen una reciente área de interés en la biología del TLP. La oxitocina tiene efectos ansiolíticos y prosociales⁴⁴ y reduce la activación del núcleo amigdalino en respuesta a estímulos emocionales en personas sanas⁴⁵. Los limitados datos empíricos respecto al TLP sugieren que la oxitocina puede reducir la ansiedad subjetiva, pero que también reduce el comportamiento cooperativo^{46,47} y puede asociarse a descontrol de la ira (Siever y colaboradores, datos no publicados). Un reciente estudio con técnicas de imagen midió la fijación del receptor de opioides μ , usando el ligando de opioides μ [¹¹C] carfentanil, en pacientes con TLP durante la inducción de estados emocionales sostenidos neutrales y de tristeza. Documentaron mayor disponibilidad de receptores de opioides μ en la situación basal en personas con TLP, lo que sugiere un déficit de opioides circulantes endógenos, pero también una posible potenciación de la disponibilidad de opioides endógenos durante la inducción del estado de ánimo triste⁴⁸, que refleja una respuesta compensatoria. Esos hallazgos son coherentes con los niveles más bajos de opioides endógenos observados en personas que se autolesionan. Los opioides endógenos también pueden estar relacionados con las lesiones autoinfligidas y con las dificultades interpersonales en el TLP^{49,50}. Los autores han observado que los polimorfismos en el receptor de opioides μ pueden estar

asociados a inestabilidad afectiva y a TLP. Esas asociaciones también parecen exacerbadas por los traumas, lo que subraya los efectos interactivos de la genética y el ambiente (Siever y colaboradores, datos no publicados).

GENÉTICA

Los estudios sobre TLP en gemelos muestran puntuaciones de heredabilidad considerables, de 0,65 a 0,76⁵¹⁻⁵³. Un estudio sugiere que hay un factor altamente hereditario subyacente en los dominios de síntomas del TLP, que está muy relacionado con la inestabilidad afectiva, y que hay una fuerte correlación genética entre los rasgos del TLP y el neuroticismo, así como una relación inversa con la responsabilidad y la amabilidad⁵⁴. La identificación de la neurobiología subyacente a las dimensiones que forman los trastornos mentales, como el TLP, es un objetivo del programa RDoC del NIMH. Los datos resultantes permitirán comprender mejor la enfermedad e identificar nuevas terapias tanto para el TLP como para los demás trastornos para los que tienen predisposición las personas con TLP⁵⁵. Los genes candidatos para explicar la agresividad impulsiva y la disregulación emocional incluyen los que regulan la actividad de neuromoduladores como la serotonina y las catecolaminas, así como los neuropéptidos^{56,57}.

TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD

CARACTERÍSTICAS

El DSM-IV define el TAP como un patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás presente a partir de los 15 años de edad, definido por al menos tres de siete criterios⁷. Según la definición del nuevo método alternativo para diagnosticar los trastornos de la personalidad, que se verá en la Sección III del DSM-5, el diagnóstico del TAP se caracteriza por deterioro en el funcionamiento de la personalidad (de sí mismo e interpersonal) y por la presencia de rasgos de personalidad patológicos, incluyendo desinhibición (caracterizada por irresponsabilidad, impulsividad y asunción de riesgos) y antagonismo (caracterizado por actuaciones manipuladoras, engañosas, crueles y hostiles).

El TAP se caracteriza por dos tipos de agresividad: agresividad impulsiva o reactiva y agresividad instrumental. La agresividad impulsiva, que es más vengativa e impulsiva y se produce en respuesta a una percepción de amenaza, se cree que es la dimensión central subyacente al TAP, como también se observa en todos los trastornos de la personalidad del grupo B del Eje II. La agresividad instrumental, que es controlada/planificada y que sirve como instrumento orientado a un

objetivo, también se encuentra en el TAP, pero es característica de la psicopatía⁵⁸⁻⁶⁰.

FISIOPATOLOGÍA

En personas con rasgos psicopáticos y/o conducta antisocial, los datos apoyan claramente una alteración del funcionamiento del núcleo amigdalino y de la corteza prefrontal, específicamente en la COF, la CCA y la corteza prefrontal dorsolateral. No obstante, es importante distinguir entre el TAP y la psicopatía. La psicopatía es un concepto caracterizado por déficits graves en el procesamiento de las emociones (reducción del sentimiento de culpabilidad, de la empatía y del apego a las personas importantes para uno mismo; rasgos de crueldad y falta de emotividad) y aumento del riesgo de conducta antisocial^{61,62}. A pesar de su solapamiento con el TAP, la psicopatía es un trastorno diferenciado: si bien la mayoría de las personas a quienes se diagnostica psicopatía también cumplen los criterios para el TAP, sólo aproximadamente el 10 % de quienes tienen TAP cumplen los criterios para la psicopatía⁶³. Hay muy pocos estudios centrados específicamente en la neurobiología del TAP y que señalen las diferencias respecto de la psicopatía.

ANOMALÍAS DEL CEREBRO

Laakso y colaboradores⁶⁴ observaron reducciones del volumen de las cortezas dorsolateral, medial frontal y orbitofrontal en personas con TAP. No obstante, tras introducir controles para el consumo de sustancias y el nivel de estudios, llegaron a la conclusión de que los déficits de volumen observados estaban más relacionados con el alcoholismo o con diferencias en el nivel de estudios que con el diagnóstico de TAP. Otras investigaciones sugieren una reducción del volumen prefrontal en el TAP, que se mantiene tras introducir controles para los efectos del consumo de sustancias^{60,65-67}. También se ha documentado que las personas con TAP tienen lóbulos temporales más pequeños^{68,69}, volúmenes cerebrales globales menores⁶⁸, volúmenes del putamen mayores⁶⁸, lóbulos occipitales⁶⁶ y parietales⁶⁶ más grandes, volúmenes mayores del cerebelo⁶⁶, volúmenes menores en áreas específicas de la corteza cingulada, la ínsula y las circunvoluciones postcentrales⁶⁶, así como adelgazamiento cortical en la corteza frontal medial⁷⁰. Sin embargo, otros estudios⁷¹ no documentaron diferencias en los volúmenes de sustancia gris entre los delincuentes con TAP sin psicopatía y los controles sanos. Tomando como base estudios animales, la agresividad reactiva forma parte de una respuesta progresiva a la amenaza mediada por un sistema que incluye el núcleo amigdalino, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal. Este sistema está regulado por la corteza medial, orbital y frontal inferior^{59,72}. Según este modelo, las personas con alta agresividad reactiva

deberían mostrar un aumento de las respuestas del núcleo amigdalino a la provocación emocional y una reducción de la actividad reguladora emocional frontal⁵⁹. En apoyo de este modelo, múltiples estudios han comunicado una reducción de la actividad en los lóbulos frontales de personas con conducta antisocial y violenta, especialmente en la COF, la CCA y la corteza prefrontal dorsolateral⁷³⁻⁷⁹. Raine y colaboradores⁸⁰ observaron que los asesinos impulsivos mostraban en la PET un metabolismo prefrontal derecho e izquierdo reducido, un metabolismo subcortical aumentado en el hemisferio derecho y menores cocientes prefrontal/subcortical en el hemisferio derecho. Goethals y colaboradores demostraron que los pacientes con TLP o TAP con comportamiento impulsivo tenían poca perfusión en la corteza temporal y prefrontal derecha, pero no documentaron diferencias en la perfusión del cerebro entre los pacientes con TLP y quienes tenían TAP⁸¹. Los datos también sugieren una reducción de la capacidad de respuesta serotoninérgica en la COF, en la corteza ventral medial frontal adyacente y en la corteza cingulada de pacientes con TAP en comparación con voluntarios sanos²⁷.

Algunos de los estudios sugieren que al menos parte de las anomalías neurales documentadas en personas con TAP pueden no ser específicas de este trastorno, sino más bien estar relacionadas con rasgos de agresividad asociados a tendencia a una conducta violenta. Por ejemplo, Barkataki y colaboradores⁸² documentaron que tanto las personas con TAP violentas como los pacientes con esquizofrenia violentos, pero no los pacientes con esquizofrenia no violentos, mostraban una reducción de la actividad talámica asociada a una modulación de la inhibición en una tarea *go/no-go*. No obstante, otro estudio realizado por el mismo grupo sugiere que, aunque hay alteraciones neurales en las regiones occipital y temporal relacionadas con la violencia que se encuentran en pacientes violentos tanto con esquizofrenia como con TAP, hay diferencias interesantes específicas para el TAP y la esquizofrenia, respectivamente. Concretamente, observaron que las personas con TAP violentas mostraban atenuación de la actividad talámico-estriada durante períodos tardíos en una tarea con «amenaza de descarga eléctrica», mientras que en las personas esquizofrénicas violentas había hiperactivación de esas mismas áreas⁸³. Esto sugiere que, aunque hay un déficit biológico compartido, los comportamientos violentos pueden surgir por mecanismos diferentes según cada trastorno específico.

GENÉTICA

Los estudios de familias, gemelos y adopciones sugieren que los trastornos del espectro antisocial y la psicopatía son hereditarios^{84,85}. Durante la última década se ha centrado un volumen considerable de energía científica en identificar factores genéticos específi-

cos implicados en el desarrollo de la conducta agresiva, como rasgo observado en los trastornos del espectro antisocial y en la psicopatía. No obstante, a la genética de la conducta todavía le quedan por elucidar las vías genéticas específicas que dan lugar a la génesis de los trastornos, así como desarrollar pruebas genéticas moleculares que puedan aportar información para el diagnóstico o el tratamiento⁸⁶. Se ha sugerido que se podrían obtener valiosos nuevos objetivos para investigación examinando las interacciones entre genes y ambiente, realizando estudios detallados de asociación del genoma completo y estudios con imágenes funcionales de las variantes genéticas, y examinando el papel de la epigenética⁸⁷. Uno de los retos de la investigación existente es la heterogeneidad de los fenotipos analizados en diferentes estudios, que incluyen a personas con TAP con o sin psicopatía, con psicopatía con o sin TAP, conducta antisocial, trastorno negativista desafiante o trastorno perturbador de la conducta, delincuentes, delincuentes violentos o personas agresivas. Sólo un puñado de casos se centran específicamente en el TAP⁸⁶.

Varios estudios de asociación y ligamiento del genoma completo han sugerido posibles localizaciones genómicas en los cromosomas 1, 2, 3, 4, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 19 y 20 para los trastornos del espectro antisocial, pero deben interpretarse con precaución, dado que hay muy pocos datos que tengan significación en todo el genoma, y es aún menor el número de estudios que se han replicado⁸⁶. Cabe señalar que sólo uno de esos estudios incluyó específicamente a personas con un diagnóstico de TAP, y documentó varias regiones de interés en el genoma⁸⁸.

Los genes más ampliamente estudiados en los trastornos del espectro antisocial han sido los relacionados con los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, y comprenden los siguientes: catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), monoaminoxidasa A (MAOA), dopamina beta hidroxilasa (DBH), triptófano hidroxilasa 1 y 2 (TPH 1 y 2), receptor de la dopamina D2 (DRD2), receptor de la dopamina D4 (DRD4), receptor de la serotonina 1B (5HTR1B), receptor de la serotonina 2A (5HTR2A), transportador de serotonina (5HTT) y transportador de dopamina (DAT). Otros objetivos comprenden los receptores de andrógenos (RA), tomando como base las diferencias por géneros en las frecuencias de los trastornos de espectro antisocial, y sitios novedosos como el SNAP25, identificado como región de interés en estudios del genoma completo⁸⁶. En la actualidad, la evidencia más sólida señala a los genes de la MAOA y el 5HTT para los trastornos del espectro antisocial⁸⁶.

En suma, cada vez es más determinante la evidencia de que los genes participantes en el sistema serotoninérgico están implicados en la agresividad impulsiva, pero los datos sobre los factores genéticos relacionados con el TAP no son tan robustos.

TRASTORNO ESQUIZOTÍPICO DE LA PERSONALIDAD

CARACTERÍSTICAS

El TETP forma parte del espectro de la esquizofrenia y se caracteriza por la presencia de síntomas atenuados típicamente presentes en la esquizofrenia crónica. En el DSM-IV-TR, el TETP se define como «un patrón general de déficits sociales e interpersonales caracterizados por malestar agudo y capacidad reducida para las relaciones personales, así como por distorsiones cognitivas o perceptivas y excentricidades en el comportamiento. Este patrón comienza al iniciarse la edad adulta y está presente en diferentes contextos», y requiere cinco o más de sus nueve criterios⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Los factores neurobiológicos subyacentes a la génesis del TETP pueden conceptualizarse en relación con cada uno de los rasgos centrales del trastorno (síntomas similares a la psicosis y alteraciones de la organización cognitiva). De esta manera, las alteraciones en la organización cognitiva y el procesamiento de la información pueden contribuir al desapego, la desincronía con el entorno y las distorsiones cognitivas/perceptuales del TETP y de otros trastornos de la personalidad del espectro de la esquizofrenia⁵⁷.

ANOMALÍAS DEL CEREBRO

Dimensión del psicoticismo

La sintomatología similar a la psicosis es característica de los pacientes con TETP. Al igual que en la esquizofrenia, el aumento de la neurotransmisión dopaminérgica se asocia a síntomas psicóticos más prominentes, y se ha correlacionado la dimensión de las distorsiones perceptuales similares a la psicosis con mediciones de la actividad dopaminérgica. Se cree que el hecho de que los pacientes con TETP tengan síntomas psicóticos menos prominentes que los pacientes con esquizofrenia se debe a mejor amortiguamiento de la actividad dopaminérgica subcortical^{6,57}. Los resultados de las pruebas de imagen funcionales y estructurales y de los estudios de provocación neuroendocrina apoyan esta hipótesis. Este mejor sistema de amortiguamiento puede dar lugar a una menor capacidad de respuesta al estrés por parte de los sistemas dopaminérgicos subcorticales, lo que puede proteger frente a la psicosis^{6,57,89}. Se ha sugerido que puede aumentarse o reducirse relativamente la actividad dopaminérgica, dependiendo de si predominan los síntomas similares a la psicosis (hipervigilancia y cogniciones/comportamientos estereotipados) o los síntomas similares a déficits (déficits en la memo-

ria de trabajo, en el procesamiento cognitivo y tono hedónico)⁶.

Dimensión de alteraciones cognitivas

Los datos de investigaciones sugieren que los pacientes con TETP sufren alteraciones cognitivas, probablemente relacionadas con anomalías estructurales del cerebro, especialmente en la corteza temporal, similares a las observadas en pacientes con esquizofrenia. A pesar de esas similitudes, los pacientes con TETP se diferencian de los pacientes con esquizofrenia en que tienen menos deteriorada la función ejecutiva, probablemente debido a mayores reservas en la función prefrontal^{16,57}. Concretamente, los pacientes con TETP tienen mayores volúmenes ventriculares y reducciones del volumen frontotemporal similares pero más leves que las observadas en pacientes con esquizofrenia, salvándose algunas regiones clave⁹⁰.

Las dimensiones cognitivas específicas cuyo deterioro se ha documentado en el TEPT comprenden la atención, la memoria de trabajo visual y auditiva, el aprendizaje verbal y la memoria. Aunque las personas con TETP no tienen facilidad para tareas de función ejecutiva, los déficits intelectuales más generalizados documentados en la esquizofrenia no se observan en el TEPT^{57,91}. Esos déficits cognitivos pueden contribuir al deterioro de las relaciones sociales y a la incapacidad para leer los instigadores sociales observados en los pacientes con TETP. De hecho, se han correlacionado los déficits en la memoria de trabajo con el deterioro interpersonal⁹².

La reducción de la actividad dopaminérgica y noradrenérgica en la corteza prefrontal puede contribuir a las alteraciones cognitivas del TETP. Esta posibilidad es coherente con los estudios funcionales que muestran reducciones en la activación frontal durante las tareas de funcionamiento ejecutivo en personas con TETP. No obstante, a diferencia de los pacientes esquizofrénicos y de los controles sanos, las personas con TETP parecen activar otras regiones compensadoras durante las tareas de función ejecutiva⁹³. Las personas con TETP también sufren alteraciones en el procesamiento de la información, reflejados en los deterioros fisiológicos observados en el espectro de la esquizofrenia, que incluyen déficits en la inhibición prepulso (IPP) de la respuesta de sobresalto acústico, en el paradigma de parpadeo por sobresalto y en el paradigma de potenciales evocados P50 o en el movimiento ocular de seguimiento suave, entre otros (véase una revisión en Siever y Davis⁶).

En resumen, las personas con TETP muestran alteraciones cognitivas y fisiológicas que parecen estar parcialmente causadas por reducción de la función dopaminérgica prefrontal, que puede compensarse parcialmente por la activación de otras áreas del cerebro no utilizadas por los controles sanos.

GENÉTICA

El TETP es parcialmente hereditario⁹⁴, y sus factores genéticos se solapan con los de la esquizofrenia y con los de otros trastornos del espectro de la esquizofrenia^{95,96}. Se ha sugerido que los síntomas positivos y negativos del TETP representan dos dimensiones hereditarias diferenciadas. Así pues, en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, un conjunto de factores genéticos expresado como déficits sociales y cognitivos («fenotipo del espectro») podrían transmitirse independientemente de un segundo grupo de factores genéticos relacionados con la psicosis («fenotipo psicótico»)⁶. Se ha documentado que los genes dopaminérgicos candidatos, incluyendo el gen del receptor de la dopamina D4 y el gen de la dopamina β-hidroxilasa, están asociados a sintomatología similar a la de la psicosis^{6,57}. Un polimorfismo de la COMT, que metaboliza la dopamina y regula su actividad en la corteza frontal, se ha asociado a déficits en la memoria de trabajo y a otros déficits cognitivos tanto en personas con esquizofrenia como en personas con TETP^{97,98}. En una amplia cohorte de jóvenes sanos, Stefanis y colaboradores demostraron una asociación entre las variantes comunes en los genes de señalización 4 de la proteína G (RGS4) y de la D-aminoácido oxidasa (DAAO) con rasgos negativos de la personalidad esquizotípica; las variantes de la disbindina (DTNBP1) se asociaron a medidas positivas y paranoides de la esquizotipia^{99,100}. Finalmente, los resultados preliminares del grupo de los autores, usando la matriz diseñada específicamente para el polimorfismo del nucleótido simple (SNP) 1.536 del Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS), mostró una asociación sólida de los polimorfismos en ERBB4, de NRG1 y de los genes implicados en la señalización de los receptores de glutamato, dopamina, ácido gammaaminobutírico (GABA) y serotonina, así como transducción de la señal celular, con el diagnóstico clínico categórico (TETP frente a controles sanos) y con fenotipos cuantitativos dimensionales del TETP, como el déficit cognitivo, los déficits interpersonales y la paranoia (Siever y Roussos, datos no publicados).

En resumen, se han relacionado diversas variantes genéticas con los rasgos del TETP y/o con fenotipos cuantitativos dimensionales del TETP, incluyendo los síntomas del déficit cognitivo; esta situación abre vías prometedoras para la investigación y para definir dianas farmacológicas.

CONCLUSIONES/PASOS A SEGUIR EN EL FUTURO

El centro de la investigación en neurobiología de los trastornos psiquiátricos, incluidos los trastornos de la personalidad, se ha ido desplazando cada vez más de las categorías a las dimensiones de la psicopatología y sus

fundamentos en los neurocircuitos y la genética (como muestra la iniciativa del RDoC)¹. Los trastornos de la personalidad prototípicos se caracterizan por los extremos de rasgos tales como disregulación afectiva (inestabilidad afectiva y afectividad negativa), agresividad desinhibida, ansiedad/evitación, disregulación cognitiva/perceptual y desapego/aislamiento social. Cada vez se documentan más datos sobre la neurobiología de las dimensiones de la personalidad, como, por ejemplo, sobre la asociación entre la inestabilidad afectiva y la desinhibición/agresividad impulsiva características del TLP con alteraciones en genes serotoninérgicos y circuitos cerebrales anormales que afectan a estructuras límbicas como el núcleo amigdalino, regulado por regiones prefrontales, incluida la COF. No obstante, a pesar de estos prometedores resultados, la evidencia actual sobre la neurobiología de las dimensiones de la personalidad está limitada por la inconsistencia y la baja especificidad de los circuitos neuronales y los factores genéticos implicados.

A pesar del incremento significativo de la investigación sobre los fundamentos neurobiológicos de los trastornos de la personalidad, hay dos áreas que todavía necesitan avances significativos, y que por ello no se han abordado en profundidad en esta revisión.

La primera es la base genética de los trastornos de la personalidad. Como ocurre con muchos trastornos psiquiátricos, aunque su heredabilidad es entre moderada y alta, los fundamentos genéticos de los trastornos de la personalidad siguen siendo en su mayor parte desconocidos. Si bien varios estudios han utilizado técnicas como la asociación del genoma completo para descubrir genes en otros trastornos del Eje I y del Eje II, son pocos los estudios de este tipo que se han centrado en los trastornos de la personalidad. Hasta la fecha, los estudios de asociación del genoma completo para los trastornos de la personalidad se han limitado, en general, a evaluar la asociación entre el genoma en su conjunto y los cinco rasgos básicos de la personalidad, mediante la evaluación con el Five-Factor Inventory NEO, y no para trastornos de la personalidad específicos. Un reciente metaanálisis¹⁰¹ mostró evidencias sólidas de esta relación para la extraversión, la amabilidad y la apertura a la experiencia. Sin embargo, una revisión metaanalítica¹⁰² de las relaciones entre los rasgos de cinco factores y los trastornos de la personalidad en el DSM-IV-TR sugirió que la actitud abierta a la experimentación tiene una relación entre inexistente y escasa con los trastornos de la personalidad tal y como se describen en el DSM y no explica la sintomatología del trastorno de la personalidad. Actualmente, este campo todavía necesita más datos concluyentes obtenidos en estudios de asociación del genoma completo para avanzar en los conocimientos sobre la genética de los trastornos de la personalidad.

La segunda área en la que este campo carece de datos empíricos es la de las intervenciones farmacológicas

orientadas a los trastornos de la personalidad. Si bien se han realizado muchos intentos en gran medida sin éxito para identificar intervenciones farmacológicas para síntomas específicos de trastornos de la personalidad, como se ha revisado en otras publicaciones¹⁰³⁻¹⁰⁵, son pocos los estudios que se han orientado a comprobar tratamientos basados en información neurobiológica para los trastornos de la personalidad, y no hay fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para ningún trastorno de la personalidad. Por ello no se abarca este tema en esta revisión¹⁰⁴.

Cabe señalar que hay ciertas limitaciones importantes en los estudios revisados, incluyendo el hecho de que las muestras tienen un tamaño limitado, las diferencias en la comorbilidad y la heterogeneidad clínica de los pacientes incluidos, las diferencias en las características de los controles, las diferencias en la disposición de los participantes en los diferentes estudios, las diferencias entre sexos y las diferencias en las intervenciones psicoterapéuticas continuadas y con fármacos. Todos estos factores pueden causar confusión en los resultados al influir en los datos sobre la estructura del cerebro y su función.

Por lo tanto, es necesario seguir investigando sobre los circuitos neuronales subyacentes a las dimensiones de los trastornos de la personalidad y sobre su modulación por los neuropéptidos y los neurotransmisores. Un mejor conocimiento de la neurobiología de los trastornos de la personalidad pueden ayudarnos a identificar las intervenciones farmacológicas y psicosociales, así como los predictores de respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinszen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P: Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167:748-751.
2. Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T: The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV axis I and all axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2011; 168:29-39.
3. Trull TJ, Distel MA, Carpenter RW: DSM-5 Borderline personality disorder: At the border between a dimensional and a categorical view. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13:43-49.
4. New AS, Triebwasser J, Charney DS: The case for shifting borderline personality disorder to Axis I. *Biol Psychiatry* 2008; 64:653-659.
5. Patrick CJ, Fowles DC, Krueger RF: Triarchic conceptualization of psychopathy: developmental origins of disinhibition, boldness, and meanness. *Dev Psychopathol* 2009; 21:913-938.
6. Siever LJ, Davis KL: The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 2004; 161:398-413.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text rev. Washington, DC, APA, 2000.
8. Oldham JM: Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry* 2006; 163:20-26.
9. Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, Chen AD, Mitropoulou V, Minzenberg M, Siever LJ, Buchsbaum MS: Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:614-623.
10. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ: Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2008; 42:727-733.

11. Soloff P, Nutsche J, Goradia D, Diwadkar V: Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2008; 164:223-236.
12. Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, Lieb K, Bohus M, Hennig J, Ebert D: Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54:163-171.
13. Irle E, Lange C, Sachsse U: Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:173-182.
14. Zetzsche T, Preuss UW, Frodl T, Schmitt G, Seifert D, Mönchhausen E, Tabrizi S, Leinsinger G, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM: Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2007; 154:157-170.
15. Brambilla P, Soloff PH, Sala M, Nicoletti MA, Keshavan MS, Soares JC: Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res* 2004; 131:125-133.
16. Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, Porto CR, Caminha RM, de Oliveira IR: Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord* 2009; 23:333-345.
17. Tebartz van Elst L, Ludaescher P, Thiel T, Büchert M, Hesslinger B, Bohus M, Rüsck N, Hennig J, Ebert D, Lieb K: Evidence of disturbed amygdala energy metabolism in patients with borderline personality disorder. *Neurosci Lett* 2007; 417:36-41.
18. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Eynde FVd, Bernagie K, Kolindou A, et al: Brain perfusion SPECT in impulsivity-related personality disorders. *Behavioural Brain Research* 2005; 157:187-192.
19. de-Almeida CP, Wenzel A, de-Carvalho CS, Powell VB, Araújo-Neto C, Quarantini LC, de-Oliveira IR: Amygdala volume in borderline personality disorder with and without comorbid post-traumatic stress disorder: a meta-analysis. *CNS Spectr* 2012; 17:70-75.
20. Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vermetten E, Bohus M: Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34:289-295.
21. Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irle E: Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34:383-388.
22. Zetzsche T, Frodl T, Preuss UW, Schmitt G, Seifert D, Leinsinger G, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM: Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 60:302-310.
23. Bohus M, Schmahl C, Lieb K: New developments in the neurobiology of borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6:43-50.
24. Mauchnik J, Schmahl C: The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:46-55.
25. Soloff PH, Meltzer CC, Becker C, Greer PJ, Kelly TM, Constantine D: Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; 123:153-163.
26. Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, Schulz SC, Cohen RM: Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:21-28.
27. Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett EA, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou V: d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:413-423.
28. Leyton M, Okazawa H, Diksic M, Paris J, Rosa P, Mzengeza S, Young SN, Blier P, Benkelfat C: Brain Regional alpha-[¹¹C]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:775-782.
29. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, Sprung L, Shaw RB Jr, Koenigsberg H, Platholi J, Silverman J, Siever LJ: Blunted prefrontal cortical [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:621-629.
30. New AS, Hazlett EA, Newmark RE, Zhang J, Triebwasser J, Meyerson D, Lazarus S, Trisdarfer R, Goldstein KE, Goodman M, Koenigsberg HW, Flory JD, Siever LJ, Buchsbaum MS: Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66:1107-1114.
31. Schmahl C, Bohus M, Esposito F, Treede RD, Di Salle F, Greffrath W, Ludaescher P, Jochims A, Lieb K, Scheffler K, Hennig J, Seifritz E: Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:659-667.
32. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ: Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2007; 155:231-243.
33. Schnell K, Dietrich T, Schnitker R, Daumann J, Herpertz SC: Processing of autobiographical memory retrieval cues in borderline personality disorder. *J Affect Disord* 2007; 97:253-259.
34. Schmahl CG, Elzinga BM, Vermetten E, Sanislow C, McGlashan TH, Bremner JD: Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54:142-151.
35. Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger ME, Thomas KM, Posner MI, Stern E: Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1832-1841.
36. Koenigsberg HW, Siever LJ, Lee H, Pizzarello S, New AS, Goodman M, Cheng H, Flory J, Prohovnik I: Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2009; 172:192-199.
37. Wingenfeld K, Rullkoetter N, Mensebach C, Beblo T, Mertens M, Kreisel S, Toepfer M, Driessen M, Woermann FG: Neural correlates of the individual emotional Stroop in borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:571-586.
38. Beblo T, Driessen M, Mertens M, Wingenfeld K, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, Mensebach C, Reddemann L, Rau H, Markowitsch HJ, Wulff H, Lange W, Bera C, Ollech I, Woermann FG: Functional MRI correlates of the recall of unresolved life events in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2006; 36:845-856.
39. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, Trisdarfer R, Haznedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ: Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1629-1640.
40. Hazlett EA, Zhang J, New AS, Zelmanova Y, Goldstein KE, Haznedar MM, Meyerson D, Goodman M, Siever LJ, Chu KW: Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72:448-456.
41. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH: The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 2003; 160:64-75.
42. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS: A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:601-609.
43. Shin LM, McNally RJ, Kosslyn SM, Thompson WL, Rauch SL, Alpert NM, Metzger LJ, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK: Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: A PET investigation. *Am J Psychiatry* 1999; 156:575-584.
44. Macdonald K, Macdonald TM: The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry* 2010; 18:1-21.
45. Meyer-Lindenberg A: Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. *Prog Brain Res* 2008; 170:463-470.
46. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E: Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6:556-563.
47. Simeon D, Bartz J, Hamilton H, Crystal S, Braun A, Ketay S, Hollander E: Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:1418-1421.
48. Prossin AR, Love TM, Koeppel RA, Zubieta JK, Silk KR: Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167:925-933.
49. Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang YY, Mann JJ: Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord* 2010; 124:134-140.
50. Stanley B, Siever LJ: The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *Am J Psychiatry* 2010; 167:24-39.
51. Torgersen S, Lygren S, Oien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Tambs K, Kringle E: A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry* 2000; 41:416-425.
52. New AS, Goodman M, Triebwasser J, Siever LJ: Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2008; 31:441-461, vii [vii].

53. Distel MA, Trull TJ, Derom CA, Thiery EW, Grimmer MA, Martin NG, Willemsen G, Boomsma DI: Heritability of borderline personality disorder features is similar across three countries. *Psychol Med* 2008; 38:1219-1229.
54. Kendler KS, Myers J, Reichborn-Kjennerud T: Borderline personality disorder traits and their relationship with dimensions of normative personality: a web-based cohort and twin study. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123:349-359.
55. Kornstein SG, Schneider RK: Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 16):18-25.
56. Siever LJ: Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165:429-442.
57. Siever LJ, Weinstein LN: The neurobiology of personality disorders: implications for psychoanalysis. *J Am Psychoanal Assoc* 2009; 57:361-398.
58. Ostrov JM, Houston RJ: The utility of forms and functions of aggression in emerging adulthood: association with personality disorder symptomatology. *J Youth Adolesc* 2008; 37:1147-1158.
59. Blair RJ: Neuroimaging of psychopathy and antisocial behavior: a targeted review. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:76-82.
60. Dolan MC: What imaging tells us about violence in anti-social men. *Crim Behav Ment Health* 2010; 20:199-214.
61. Cleckley H: *The Mask of Sanity: An Attempt to Reinterpret the So-Called Psychopathic Personality*. St Louis, Mosby, 1941.
62. Hare RD: *Hare Psychopathy Checklist-Revised*, 2nd ed. Toronto, Multi-Health Systems, 2003.
63. (NCCM) NCCfMH: *Antisocial Personality Disorder: Treatment, Management and Prevention*. (NICE Clinical Guidelines, No 77). Leicester, UK, British Psychological Society, 2010.
64. Laakso MP, Gunning-Dixon F, Vaurio O, Repo-Tiihonen E, Soininen H, Tiihonen J: Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. *Psychiatry Res* 2002; 114:95-102.
65. Raine A, Lencz T, Bihle S, LaCasse L, Colletti P: Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:119-127, discussion 128-129.
66. Tiihonen J, Rossi R, Laakso MP, Hodgins S, Testa C, Perez J, Repo-Tiihonen E, Vaurio O, Soininen H, Aronen HJ, Könönen M, Thompson PM, Frisoni GB: Brain anatomy of persistent violent offenders: more rather than less. *Psychiatry Res* 2008; 163:201-212.
67. Raine A, Lencz T, Taylor K, Hellige JB, Bihle S, Lacasse L, Lee M, Ishikawa S, Colletti P: Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1134-1142.
68. Barkataki I, Kumari V, Das M, Taylor P, Sharma T: Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behav Brain Res* 2006; 169:239-247.
69. Dolan MC, Deakin JF, Roberts N, Anderson IM: Quantitative frontal and temporal structural MRI studies in personality-disordered offenders and control subjects. *Psychiatry Res* 2002; 116:133-149.
70. Narayan VM, Narr KL, Kumari V, Woods RP, Thompson PM, Toga AW, Sharma T: Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1418-1427.
71. Gregory S, Ffytche D, Simmons A, Kumari V, Howard M, Hodgins S, Blackwood N: The antisocial brain: psychopathy matters. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:962-972.
72. Blair RJ: The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends Cogn Sci* 2007; 11:387-392.
73. Bassarath L: Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Can J Psychiatry* 2001; 46:728-732.
74. Brower MC, Price BH: Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:720-726.
75. Hoptman MJ: Neuroimaging studies of violence and antisocial behavior. *J Psychiatr Pract* 2003; 9:265-278.
76. Pridmore S, Chambers A, McArthur M: Neuroimaging in psychopathy. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:856-865.
77. Wahlund K, Kristiansson M: Aggression, psychopathy and brain imaging - Review and future recommendations. *Int J Law Psychiatry* 2009; 32:266-271.
78. Yang Y, Raine A: Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2009; 174:81-88.
79. Yang Y, Glenn AL, Raine A: Brain abnormalities in antisocial individuals: implications for the law. *Behav Sci Law* 2008; 26:65-83.
80. Raine A, Meloy JR, Bihle S, Stoddard J, LaCasse L, Buchsbaum MS: Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behav Sci Law* 1998; 16:319-332.
81. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van den Eynde F, Bernagie K, Kolindou A, Vervaeke M, Dierckx R, Van Heeringen C: Brain perfusion SPECT in impulsivity-related personality disorders. *Behav Brain Res* 2005; 157:187-192.
82. Barkataki I, Kumari V, Das M, Sumich A, Taylor P, Sharma T: Neural correlates of deficient response inhibition in mentally disordered violent individuals. *Behav Sci Law* 2008; 26:51-64.
83. Kumari V, Das M, Taylor PJ, Barkataki I, Andrew C, Sumich A, Williams SC, Ffytche DH: Neural and behavioural responses to threat in men with a history of serious violence and schizophrenia or antisocial personality disorder. *Schizophr Res* 2009; 110:47-58.
84. Rhee SH, Waldman ID: Genetic and environmental influences on antisocial behavior: meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002; 128:490-529.
85. Viding E, Larsson H, Jones AP: Quantitative genetic studies of antisocial behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363:2519-2527.
86. Gunter TD, Vaughn MG, Philibert RA: Behavioral genetics in antisocial spectrum disorders and psychopathy: a review of the recent literature. *Behav Sci Law* 2010; 28:148-173.
87. Craig IW, Halton KE: Genetics of human aggressive behaviour. *Hum Genet* 2009; 126:101-113.
88. Ehlers CL, Gilder DA, Slutske WS, Lind PA, Wilhelmson KC: Externalizing disorders in American Indians: comorbidity and a genome wide linkage analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B:690-698.
89. Mitropoulou V, Goodman M, Sevy S, Elman I, New AS, Iskander EG, Silverman JM, Breier A, Siever LJ: Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2004; 70:27-31.
90. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Newmark R, Goldstein KE, Zelmanova Y, Glanton CF, Torosjan Y, New AS, Lo JN, Mitropoulou V, Siever LJ: Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008; 101:111-123.
91. McClure MM, Romero MJ, Bowie CR, Reichenberg A, Harvey PD, Siever LJ: Visual-spatial learning and memory in schizotypal personality disorder: continued evidence for the importance of working memory in the schizophrenia spectrum. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22:109-116.
92. Mitropoulou V, Harvey PD, Zegarelli G, New AS, Silverman JM, Siever LJ: Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: importance of working memory. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1896-1903.
93. Koenigsberg HW, Buchsbaum MS, Buchsbaum BR, Schneiderman JS, Tang CY, New A, Goodman M, Siever LJ: Functional MRI of visuospatial working memory in schizotypal personality disorder: a region-of-interest analysis. *Psychol Med* 2005; 35:1019-1030.
94. Kendler KS, Czajkowski N, Tambs K, Torgersen S, Aggen SH, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T: Dimensional representations of DSM-IV cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* 2006; 36:1583-1591.
95. Fanous AH, Neale MC, Gardner CO, Webb BT, Straub RE, O'Neill FA, Walsh D, Riley BP, Kendler KS: Significant correlation in linkage signals from genome-wide scans of schizophrenia and schizotypy. *Mol Psychiatry* 2007; 12:958-965.
96. Siever LJ: Endophenotypes in the personality disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7:139-151.
97. Ma X, Sun J, Yao J, Wang Q, Hu X, Deng W, Sun X, Liu X, Murray RM, Collier DA, Li T: A quantitative association study between schizotypal traits and COMT, PRODH and BDNF genes in a healthy Chinese population. *Psychiatry Res* 2007; 153:7-15.
98. Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Stefanis CN, Tsekou H, Stefanis NC: Effect of schizotypy on cognitive performance and its tuning by COMT val158 met genotype variations in a large population of young men. *Biol Psychiatry* 2007; 61:845-853.
99. Stefanis NC, Trikalinos TA, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Ntzani EE, Hatzimanolis A, Ioannidis JP, Stefanis CN: Association of RGS4 variants with schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. *Behav Brain Funct* 2008; 4:46.
100. Stefanis NC, Trikalinos TA, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Ntzani EE, Ioannidis JP, Stefanis CN: Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. *Biol Psychiatry* 2007; 62:784-792.

101. Amin N, Hottenga JJ, Hansell NK, Janssens AC, de Moor MH, Madden PA, Zorkoltseva IV, Penninx BW, Terracciano A, Uda M, Tanaka T, Esko T, Realo A, Ferrucci L, Luciano M, Davies G, Metspalu A, Abecasis GR, Deary IJ, Raikonen K, Bierut LJ, Costa PT, Saviouk V, Zhu G, Kirichenko AV, Isaacs A, Aulchenko YS, Willemsen G, Heath AC, Pergadia ML, Medland SE, Axenovich TI, de Geus E, Montgomery GW, Wright MJ, Oostra BA, Martin NG, Boomsma DI, van Duijn CM: Refining genome-wide linkage intervals using a meta-analysis of genome-wide association studies identifies loci influencing personality dimensions. *Eur J Hum Genet* (Epub ahead of print, Dec 5, 2012; doi: 10.1038/ejhg.2012.263).
102. Samuel DB, Widiger TA: A meta-analytic review of the relationships between the five-factor model and DSM-IV-TR personality disorders: a facet level analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28:1326-1342.
103. Paris J: Pharmacological treatments for personality disorders. *Int Rev Psychiatry* 2011; 23:303-309.
104. Ripoll LH: Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: an update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25:52-58.
105. Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ: Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14:1257-1288.