

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Función oxitocinérgica, cognición social y conductas
autolíticas en el trastorno límite de la personalidad: un
estudio de fenotipos y endofenotipos**

**Oxytocinergic function, social cognition, and self-injurious
behaviors in borderline personality disorder: a study of
phenotypes and endophenotypes**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandra Gálvez Merlín

DIRIGIDA POR

**José Luis Carrasco Perera
Alejandro Francisco de la Torre Luque,
José Manuel López Villatoro**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Función oxitocinérgica, cognición social y conductas autolíticas en el trastorno límite de la personalidad: un estudio de fenotipos y endofenotipos

Oxytocinergic function, social cognition, and self-injurious behaviors in borderline personality disorder: a study of phenotypes and endophenotypes

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alejandra Gálvez Merlín

DIRECTORES

José Luis Carrasco Perera
Alejandro Francisco de la Torre Luque
José Manuel López Villatoro

TESIS DOCTORAL

Función oxitocinérgica, cognición social y conductas
autolíticas en el trastorno límite de la personalidad: un
estudio de fenotipos y endofenotipos

Oxytocinergic function, social cognition, and self-
injurious behaviors in borderline personality disorder: a
study of phenotypes and endophenotypes

ALEJANDRA GÁLVEZ MERLÍN



DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Madrid, 2025

TESIS DIRIGIDA POR:

Prof. José Luis Carrasco Perera

Dr. Alejandro Franciso de la Torre Luque

Dr. José Manuel López Villatoro

Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el apoyo, guía y trabajo de muchas personas.

En primer lugar, gracias al Profesor José Luis Carrasco, por su confianza y apoyo desde el primer momento. A los Dres. Alejandro de la Torre Luque y José Manuel López Villatoro, por ser un ejemplo a seguir y por guiarme con tanto cariño durante estos años. Gracias a los tres por creer en mi trabajo y por enseñarme tanto.

A todos mis compañeros y amigos de investigación, especialmente a Iván, Pilar, Pablo, Andrés, Noelia, Myriam, Sandra y Yolanda. Por los momentos de risas, desahogo, aprendizaje y trabajo en equipo.

A la Dra. Corinne Neukel, por brindarme la oportunidad de realizar la estancia en la Universidad de Heidelberg, y a Samantha, Andrea y Catha, por dejar en mí un pedacito de Alemania.

Gracias también a todas las personas del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, especialmente a las Dras. Marina Díaz Marsá y Ana Montes Moreno, por su cariño y sus enseñanzas. A Magdalena Cosío Pérez, por su cariño y paciencia cada mañana en la secretaría. Gracias a todos los pacientes de la Unidad de Trastornos de la Personalidad que han participado en la muestra de los estudios. A todas las enfermeras, especialmente a Esther Rojo, por su profesionalidad y su cariño.

Al profesor Saturnino Muñoz Caballero, que me transmitió su ilusión por la docencia y la clínica. A Mauricio Gálvez, por haberme impulsado a empezar este camino.

Gracias a mi familia y amigos. Especial mención a mis padres, por enseñarme con su ejemplo el valor del esfuerzo y el trabajo. Gracias por sacrificar tanto para que yo pudiera llegar hasta aquí. A mi hermana Blanca y a mis amigos Pablo, Paloma, Álvaro, Marina, Mónica, Cristhian, Marta, María y Natalia, por estar en el proceso, por escucharme, por animarme en los momentos difíciles y por celebrar cada pequeño logro conmigo.

A todos y todas quienes de una manera u otra me han acompañado en este camino: Gracias. Esta tesis también es vuestra.

Alejandra

Financiación

Este trabajo ha sido respaldado por el proyecto PI20/01471, integrado en el Plan Nacional de I+D+I, AES 2020–2023, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) «Una manera de hacer Europa».

Además, la doctoranda Alejandra Gálvez Merlín ha recibido financiación a través del programa de Contratos para la Formación de Profesorado Universitario (FPU21/04434) (Universidad Complutense de Madrid) para la realización de esta tesis doctoral.

Índice

I. Resumen.....	13
II. Abstract.....	17
III. Glosario.....	21
IV. Estado del Arte.....	25
1. El estudio y delimitación de los trastornos de la personalidad.....	27
1.1. Revisión histórica.....	27
1.2. Clasificación actual de los trastornos de la personalidad.....	31
2. Trastorno límite de la personalidad (TLP).....	35
2.1. Conceptualización y criterios diagnósticos.....	35
2.2. Epidemiología y comorbilidad.....	40
2.3. Etiología.....	42
2.3.1. Teoría de la difusión de la identidad.....	42
2.3.2. Teoría del apego y de la mentalización.....	43
2.3.3. Teoría de la dificultad en la regulación emocional.....	44
2.3.4. Modelo integrador.....	45
2.4. Marcadores biológicos del TLP.....	47
3. Cognición social.....	51
3.1. Conceptualización.....	51
3.1.1. Percepción social.....	54
3.1.2. Teoría de la mente.....	55
3.1.3. Empatía.....	57
3.2. Marcadores biológicos de la cognición social.....	58
3.3. Cognición social en el TLP.....	59
3.3.1. Instrumentos de evaluación.....	59
3.3.2. Evidencias de una cognición social alterada en el TLP.....	63
4. Conducta autolítica.....	69
4.1. Conceptualización.....	69
4.2. Conducta autolítica en el TLP.....	74
4.3. Conducta autolítica y cognición social.....	78
5. Oxitocina.....	80
5.1. Estructura bioquímica, funciones neurofisiológicas y efectos sistémicos.....	81
5.2. El papel de la oxitocina en la cognición social.....	82
5.3. El papel de la oxitocina en el TLP.....	83

V. Justificación de la tesis e hipótesis	87
1. Justificación.....	89
2. Hipótesis.....	90
2.1. Hipótesis principal.....	90
2.2. Hipótesis específicas.....	90
VI. Metodología	91
1. Diseño y objetivos.....	93
2. Participantes.....	94
3. Procedimiento.....	94
4. Instrumentos de evaluación.....	96
5. Variables biológicas.....	99
6. Análisis de datos.....	100
6.1. Análisis de datos Estudio 1.....	100
6.2. Análisis de datos Estudio 2.....	101
6.3. Análisis de datos Estudio 3.....	103
VII. Results	105
1. Study 1: Social cognition deficits in borderline personality disorder: clinical relevance.....	107
2. Study 2: Social cognition as a risk factor for self-injurious behavior in borderline personality disorder: an exploratory analysis with machine learning.....	111
3. Study 3: Decreased oxytocin levels related to social cognition impairment in borderline personality disorder.....	115
VIII. Discusión	119
1. Alteraciones en la cognición social en el TLP más allá de la hipermentalización: delineando el perfil clínico.....	121
2. Alteraciones en la cognición social en el TLP asociadas a la conducta autolítica: búsqueda de marcadores fenotípicos.....	124
3. Alteraciones en la cognición social y disfunciones en el sistema de oxitocina en el TLP: búsqueda de marcadores endofenotípicos.....	127
4. Implicaciones clínicas y líneas futuras.....	129
5. Limitaciones.....	130
IX. Conclusions	133
X. Referencias	137
XI. Anexos	171
1. Tabla suplementaria 1.....	173

2. Tabla suplementaria 2.....	178
3. Hoja de consentimiento informado.....	179
4. Hoja de información al participante.....	180
5. Hoja de información al paciente.....	182
6. Dictamen del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos.....	184
7. Supplementary table 3.....	185
8. Supplementary figure 1.....	188
9. Supplementary table 4.....	190
10. Supplementary table 5.....	191
11. Supplementary figure 2.....	194
12. Supplementary table 6.....	196
XII. Articles published.....	197

I. Resumen

Función oxitocinérgica, cognición social y conductas autolíticas en el trastorno límite de la personalidad: un estudio de fenotipos y endofenotipos

Introducción: Esta tesis pretende investigar los mecanismos subyacentes a las dificultades interpersonales en las personas con trastorno límite de la personalidad (TLP), así como su relación con características fenotípicas y endofenotípicas del trastorno. Para ello, se estudiarán los déficits en cognición social en este grupo de pacientes, así como su relación con la conducta autolítica (internos de suicidio y autolesiones no suicidas (ANS)), y el sistema de oxitocina (niveles plasmáticos de oxitocina (OXT) y la expresión proteica de su receptor (OXTR)).

Metodología: Esta tesis consta de 3 estudios publicados en revistas indexadas. En el Estudio 1, se analizaron las diferencias en las puntuaciones para la Película para la Evaluación de la Cognición Social (MASC) entre una muestra de pacientes con diagnóstico de TLP ($n = 82$) y una muestra control ($n = 47$) mediante una prueba t de diferencia de medias. A continuación, se realizaron análisis de regresión lineal para estudiar la relación entre los distintos estilos de respuesta en la MASC y otras variables clínicas relevantes (severidad, nivel de funcionamiento o actividad, años de duración del trastorno y sintomatología ansioso-depresiva). En el Estudio 2, una muestra de pacientes con diagnóstico de TLP ($n = 77$) fue clasificada en función de la presencia o ausencia de intentos de suicidio (71,5%) y ANS (60%) para estudiar la influencia de las respuestas en la MASC y otras variables clínicas relevantes (sintomatología ansioso-depresiva, impulsividad, funcionamiento y severidad del trastorno) en estas conductas autolíticas a través de un análisis de *machine learning* adaptado a muestras pequeñas. Por último, en el Estudio 3, se analizó la relación entre los distintos tipos de respuesta en la MASC y los niveles de OXT y OXTR, junto con otras variables clínicamente relevantes (edad, sexo y toma de medicación antipsicótica) en una muestra de 33 pacientes con diagnóstico de TLP a través de una regresión lineal generalizada.

Resultados: En el Estudio 1, se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el total de respuestas correctas de la MASC ($t = - 3.89$; $p < .001$; $d = - 0.93$) y para las escalas de errores de hipermentalización ($t = 1.34$; $p < .05$; $d = 0.43$), errores de hipomentalización ($t = 1.13$; $p < .01$; $d = 0.4$) y errores por ausencia total de mentalización ($t = 1.18$; $p < .01$; $d = 0.61$), siendo los pacientes los que obtuvieron menos respuestas

correctas y más errores de los tres tipos. Además, el total de respuestas correctas de la MASC se asociaron a una menor duración del trastorno ($\beta = -.25$, $t = -2.01$, $p < .05$) y a mayores niveles de funcionalidad ($\beta = .35$, $t = 2.84$, $p < .01$). Por otro lado, los errores de hipermentalización se relacionaron inversamente con la duración del trastorno ($\beta = -.04$, $t = -3.14$, $p < .01$), al contrario que en los errores de hipomentalización ($\beta = -.47$, $t = 3.96$, $p < .01$). Por último, los errores de ausencia de mentalización se asociaron a una mayor duración del trastorno ($\beta = .41$, $t = 3.44$, $p < .01$) y a menores niveles de funcionamiento ($\beta = -.29$, $t = -2.39$, $p < .05$). En el Estudio 2, los errores de hipermentalización ($AUC = 0.61$), hipomentalización ($AUC = 0.60$) y ausencia de mentalización ($AUC = 0.62$) tuvieron un valor predictivo moderado sobre la presencia de ANS en la muestra de pacientes con TLP. Otras variables como la impulsividad ($AUC = 0.68$), los síntomas ansioso-depresivos ($AUC = 0.62$), el nivel de funcionamiento ($AUC = 0.63$) y la edad ($AUC = 0.62$) también tuvieron una influencia relevante para la clasificación de ANS en el modelo. Además, se encontraron diferencias significativas en la impulsividad entre los pacientes con ANS en comparación con aquellos sin ANS. En el Estudio 3, los niveles de OXTR se relacionaron inversamente con los errores de hipermentalización en la muestra de pacientes con TLP ($OR = 0.90$; $t = -2.38$; $p < 0.05$).

Conclusiones: Los pacientes con TLP muestran un déficit en la cognición social, caracterizado por errores de hipermentalización, hipomentalización y ausencia de mentalización. Este déficit parece evolucionar en un deterioro progresivo de la capacidad de mentalización a medida que aumenta el curso del trastorno y empeora el nivel de funcionamiento. Además, este déficit en la cognición social tiene una influencia moderada en la presencia de ANS en pacientes con TLP, siendo este impacto menor que el de otras variables clínicas relevantes, tales como la impulsividad, la edad, el nivel de funcionamiento y la sintomatología ansioso-depresiva. Por último, este déficit en cognición social también está relacionado con bajos niveles de OXTR en este grupo de pacientes.

II. Abstract

Oxytocinergic function, social cognition, and self-injurious behaviors in borderline personality disorder: a study of phenotypes and endophenotypes

Introduction: This thesis aims to research the mechanisms underlying interpersonal difficulties in people with borderline personality disorder (BPD), as well as their relationship with phenotypic and endophenotypic features of the disorder. For this purpose, deficits in social cognition in this group of patients will be studied, as well as their relationship with self-injurious behavior (internalizing suicide and non-suicidal self-injury (NSSI)), and the oxytocin system (plasma levels of oxytocin (OXT) and protein expression of its receptor (OXTR)).

Methodology: This thesis consists of 3 studies published in indexed journals. In Study 1, differences in scores for the Social Cognition Assessment Movie (MASC) between a sample of patients with a diagnosis of BPD ($n = 82$) and a control sample ($n = 47$) were analyzed using a t-test for mean difference. Linear regression analyses were also performed to study the relationship between the different response styles on the MASC and other relevant clinical variables (severity, level of functioning or activity, years of duration of the disorder, and anxious-depressive symptomatology). In Study 2, a sample of patients with a diagnosis of BPD ($n = 77$) was classified according to the presence or absence of suicide attempts (71.5%) and NSSI (60%) to study the influence of responses in the MASC and other relevant clinical variables (anxious-depressive symptomatology, impulsivity, functioning and severity of the disorder) on these self-injurious behaviors through a machine learning analysis adapted to small samples. Finally, in Study 3, the relationship between the different types of responses in MASC and OXT and OXTR levels, together with other clinically relevant variables (age, sex and antipsychotic medication intake) was analyzed in a sample of 33 patients with a diagnosis of BPD through a generalized linear regression.

Results: In Study 1, significant differences were found between patients and controls in the total number of correct responses on the MASC ($t = - 3.89$; $p < .001$; $d = - 0.93$) and in the hypermentalization error scale ($t = 1.34$; $p < .05$; $d = 0.43$), hypomentalization error scale ($t = 1.13$; $p < .01$; $d = 0.4$), and the scale for complete absence of mentalization errors ($t = 1.18$; $p < .01$; $d = 0.61$), with patients showing fewer correct responses and more errors of all three types. Additionally, the total number of correct responses on the MASC was associated with a shorter duration of the disorder ($\beta = - .25$, $t = - 2.01$, $p < .05$) and higher levels of functioning ($\beta = .35$, $t = 2.84$, $p < .01$). Furthermore, hypermentalization errors were inversely related to

the duration of the disorder ($\beta = -.04, t = -3.14, p < .01$), whereas hypomentalization errors showed a direct relationship ($\beta = -.47, t = 3.96, p < .01$). Finally, errors due to absence of mentalization were associated with a longer duration of the disorder ($\beta = .41, t = 3.44, p < .01$) and lower levels of functioning ($\beta = -.29, -2.39, p < .05$). In Study 2, hypermentalization errors ($AUC = 0.61$), hypomentalization errors ($AUC = 0.60$), and absence of mentalization ($AUC = 0.62$) had a moderate predictive value for the presence of NSSI in the sample of patients with BPD. Other variables such as impulsivity ($AUC = 0.68$), anxious-depressive symptoms ($AUC = 0.62$), level of functioning ($AUC = 0.63$), and age ($AUC = 0.62$) also had a relevant influence on the classification of NSSI in the model. In addition, significant differences in impulsivity were found between patients with NSSI compared to those without NSSI. In Study 3, OXTR levels were inversely related to hypermentalization errors in the sample of patients with BPD ($OR = 0.90; t = -2.38; p < 0.05$).

Conclusions: Patients with BPD display significant deficits in social cognition, characterized by errors of hypermentalization, hypomentalization, and complete absence of mentalization. These deficits appear to worsen progressively over the disorder course, leading to greater functional impairment. Moreover, this deficit in social cognition has a moderate influence on the presence of NSSI in patients with BPD, although its impact is smaller than that of other relevant clinical variables such as impulsivity, age, level of functioning, and anxious-depressive symptomatology. Finally, reduced social cognitive abilities are also linked to lower levels of OXTR in this patient population.

III. Glosario

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

APA: Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association*).

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

TLP: Trastorno límite de la personalidad.

DBT: Terapia Dialéctico-Conductual (*Dialectical Behavior Therapy*).

HHS: Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

RC: Receptores de glucocorticoides.

TEA: Trastornos del espectro autista.

TEP: Trastornos del espectro psicótico.

NIMH: Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health*).

ToM: Teoría de la mente (Theory of Mind).

MASC: Película para la Evaluación de la Cognición Social (*Movie for Assessment of Social Cognition*).

POFA: *Pictures of Facial Affect Test*.

RMET: Test de la Mirada (*Reading the Mind in the Eyes Test*).

RFQ: Cuestionario de Función Reflexiva (*Reflective Functioning Questionnaire*).

IRI: Índice de Reactividad Interpersonal (*Interpersonal Reactivity Index*).

TEPT: Trastorno de estrés post-traumático.

ANS: Autolesiones no suicidas.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IMV: Modelo Motivacional-Volitivo Integrado (*Integrated Motivational-Volitional Model*).

OXT: oxitocina.

OXTR: receptores de la oxitocina.

SCID-II: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de Personalidad del Eje II del DSM-IV (*Structures Clinical Interview for DSM-IV Axis II*).

HARS: Escala de Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Scale*).

MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*).

CGI-BPD: Escala Global Clínica para el Trastorno Límite de la Personalidad (*Clinical Global Impression for Borderline Personality Disorder*).

GAF: Evaluación Global del Funcionamiento (*Global Assessment Functioning Scale*).

BIS-11: Escala de Impulsividad de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale*).

SVM: Máquinas de vectores de soporte (*support vector machine*)

AUC: Área bajo la curva (*area under the curve*).

AIC: Criterio de información de Akaike (*Akaike Information Criterion*).

OR: razón de probabilidades (*odds ratio*).

NSSI: Autolesiones no suicidas (*non-suicidal self-injury*).

MBT: *Terapia Basada en la Mentalización (Mentalization-Based Therapy)*.

IV. Estado del Arte

1. El estudio y delimitación de los trastornos de la personalidad

1.1. Revisión histórica

La personalidad y sus trastornos han sido un objeto de estudio clásico en la filosofía, la psiquiatría y la psicología durante siglos. Sin embargo, una cuestión fundamental ha sido la controversia sobre su origen: ¿es la personalidad el resultado de la biología o del ambiente? A lo largo de la historia, diversas corrientes han defendido enfoques opuestos en esta cuestión, generando una dicotomía entre los modelos biologicistas, que explicaban la personalidad a partir de factores hereditarios y neurológicos, y los modelos ambientalistas, que enfatizaban el papel del aprendizaje y la experiencia. Esta concepción dualista persistió durante siglos y fue adoptada por la psiquiatría y la psicología hasta llegar a la concepción actual de la personalidad y de los trastornos de la personalidad, en donde se reconoce la interacción entre factores biológicos y ambientales, consolidando una visión integradora de su desarrollo.

La personalidad se define como el conjunto de patrones relativamente estables de pensamiento, emoción y comportamiento que caracterizan a un individuo y lo diferencian de los demás (Allport, 1937). Su origen etimológico proviene de la palabra latina “*persona*”, que significa “*sonar a través de*”, y que originalmente hacía referencia a las máscaras que los actores utilizaban en las representaciones teatrales de la Antigua Grecia. Estas máscaras estaban ligadas a un tipo de carácter específico, lo que ayudaba al público a anticipar el rol que cada personaje iba a interpretar en la función (Moreno et al., 2012).

Otros conceptos clave en la conceptualización de la personalidad son el temperamento y el carácter, que, aunque comúnmente son utilizados como sinónimos de personalidad, constituyen componentes de esta. En este sentido, el temperamento hace referencia a los aspectos innatos y biológicos del comportamiento, presentes desde la infancia y relativamente estables a lo largo de la vida. Por otro lado, el carácter se relaciona con los aspectos adquiridos de la personalidad, moldeados por la educación, la cultura y las experiencias de vida (Izquierdo-Martínez, 2002).

Las primeras teorías sobre la personalidad y sus trastornos surgieron en de la filosofía y la medicina. Uno de los aportes más influyentes del estudio clásico de la personalidad de la Antigua Grecia fue la teoría humoral de Hipócrates (460 - 336 a.C.), el padre de la medicina occidental, quien atribuye por primera vez al cerebro un papel fundamental en la personalidad y sus anomalías. Hipócrates propuso que la personalidad era influenciada

por los balances de cuatro fluidos corporales o “humores”: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla. Según Hipócrates, un predominio de uno sobre los otros determinaba el temperamento de una persona. Se entiende entonces el temperamento como una predisposición innata que guiaba el comportamiento y las emociones de las personas. Con esta teoría humoral de Hipócrates comienza el estudio de las explicaciones biológicas para los rasgos de personalidad individuales (Madero, 2003).

Posteriormente, Galeno (130-200 d.C.) en la Antigua Roma retomó la teoría humoral de Hipócrates profundizando en la relación entre los humores y los temperamentos, con el objetivo de explicar las diferencias de individuales de personalidad y el desarrollo de tratamientos específicos para los distintos temperamentos (ver Tabla 1) (Madero, 2003).

Tabla 1

Relación entre temperamento, exceso de humor corporal y características según la teoría humoral de Hipócrates y Galeno

Temperamento	Exceso de	Características
Sanguíneo	Sangre	Valiente, optimista, romántico, sociable.
Flemático	Flemas	Impasible, apático, controlado, indiferente.
Colérico	Bilis amarilla	Amargado, impulsivo, irritable, malhumorado.
Melancólico	Bilis negra	Pesimista, triste, reservado, abatido.

De esta manera surgen los primeros indicios sobre el estudio y delimitación de lo que actualmente se conoce como *trastornos de la personalidad*, desde una perspectiva biológica.

Durante la Edad Media, el pensamiento sobre la personalidad y sobre la psicopatología en general estuvo profundamente influenciado por las creencias religiosas y morales de la época. Se consideraba que el comportamiento humano estaba determinado principalmente por el alma y la voluntad de Dios. La religión católica jugaba un papel central en la vida de las personas y en la concepción del ser humano. No existía una comprensión científica de la personalidad ni de la psicopatología, los comportamientos inusuales o desviaciones de las normas sociales se explicaban casi exclusivamente en términos religiosos. Las conductas anómalas eran atribuidas a la influencia del demonio o el castigo de Dios (Burgos y Velasco, 2014).

No es hasta los siglos XVIII-XIX, con la llegada del racionalismo y el empirismo, que surgen los enfoques científicos sobre el estudio de la personalidad y de los trastornos mentales. Fue entonces cuando el enfoque ambientalista empezó a cobrar relevancia con el auge del pensamiento filosófico. John Locke propuso su teoría de la “*tabula rasa*” sobre la mente humana: la mente humana era una página en blanco, influida por la experiencia, lo que implicaba que la personalidad se desarrollaba a través de la interacción con el entorno (Leahey y Goenechea, 2013).

Del mismo modo, con la Ilustración y el auge de la medicina, Franz Gall defendió su estudio sobre la personalidad basado en la estructura cerebral (frenología), proponiendo que ciertos rasgos dependían del tamaño y forma del cráneo. Por primera vez, Emil Kraepelin propuso un sistema de clasificación de trastornos mentales basado en causas biológicas, diferenciando la esquizofrenia de otros trastornos afectivos (Millon, 2012). Philippe Pinel describió casos de lo que llamaba “*manía sin delirio*” (*manie sans délire*), en los que personas mostraban comportamientos violentos o destructivos sin mostrar síntomas de delirio. Esta idea fue ampliada por James Prichard en 1835, quien acuñó el término “*locura moral*” (*moral insanity*): “*una enfermedad, consistente de una perversión mórbida de los sentimientos naturales, de los afectos, las inclinaciones, el temperamento, los hábitos, las disposiciones morales y los impulsos naturales, sin que aparezca ningún trastorno o defecto destacable en la inteligencia, o en las facultades de conocer o razonar, y particularmente sin la presencia de ilusiones anómalas o alucinaciones*” (Genovés y Latorre, 2012; Pozueco Romero et al., 2011). Estas descripciones guardan similitudes con la conceptualización actual de los trastornos antisocial y límite de la personalidad.

El siglo XX fue clave para el desarrollo del estudio de los trastornos de la personalidad. Desde la psiquiatría, Sigmund Freud en su teoría del psicoanálisis postulaba que la personalidad estaba compuesta por tres instancias psíquicas -*ello, yo y superyó*-, y que su desarrollo tenía su origen en conflictos inconscientes de la infancia. Aunque Freud no hablaba directamente de trastornos de la personalidad, describe tres organizaciones específicas de personalidad (*neurosis, perversión y psicosis*) que sentaron las bases para el entendimiento de las personalidades disfuncionales o inadaptadas (Hiriyappa, 2018).

Continuando con la corriente psicoanalítica, Kernberg, basándose en la psicología del yo - corriente norteamericana de psicoanálisis- y en la teoría de las relaciones objetales, propone una clasificación dimensional de la personalidad que se distribuye en tres organizaciones específicas -similares a las freudianas-, siendo la organización limítrofe de

personalidad la de más difícil diagnóstico, ocupando un lugar intermedio entre la neurosis y la psicosis (Fosa, 2010).

Por último, Kurt Schneider definió las "personalidades psicopáticas", describiéndolas como individuos cuyos rasgos de personalidad causaban sufrimiento a ellos mismos o a otros. Esta idea influyó posteriormente en la categorización de los trastornos de la personalidad en manuales diagnósticos (Cruz, 2019; Millon, 2012).

Finalmente, con la llegada de la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (*American Psychiatric Association*; APA), los trastornos de la personalidad, basados en las tipologías de Kurt Schneider y en enfoques psicodinámicos, se consolidaron como una categoría diagnóstica formal (APA, 1952). Del mismo modo, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su novena edición (CIE-9) también estableció por primera vez la categoría de "trastornos específicos de la personalidad" (OMS, 1975).

Paralelamente, el psicólogo Theodore Millon (1969), que dedicó sus trabajos a la evaluación y clasificación de trastornos de la personalidad, desarrolló su modelo sobre la personalidad. Millon afirmaba que la personalidad se desarrolla a partir de factores biológicos, ambientales y evolutivos, con el objetivo de mejorar la adaptación del individuo a su entorno. En el modelo de Millon, se entienden la personalidad normal y la patológica como conceptos relativos, como puntos representativos dentro de un continuo, y no como categorías nominales discretas. La personalidad normal y la patológica comparten los mismos principios y mecanismos de desarrollo, la diferencia fundamental es que las personalidades normales son más flexibles cuando se adaptan a su entorno, mientras que las personalidades patológicas muestran conductas mucho más rígidas y muy poco adaptativas. El enfoque de Millon y su propuesta en la clasificación de trastornos de la personalidad fue fundamental para el desarrollo del DSM-III y versiones posteriores.

Así, con la publicación del DSM-III (APA, 1980), se abandonó el modelo psicoanalítico, adoptando un enfoque más descriptivo y objetivo. Se incluyó por primera vez una lista más estructurada de los trastornos de la personalidad, influenciada por las clasificaciones de Millon, y se adoptó un sistema multiaxial, en donde los trastornos de la personalidad (eje II) quedaban separados de otras patologías psiquiátricas (eje I). Por último, con el DSM-IV

(APA, 1994) y el DSM-IV-TR (APA, 2000) se refinaron los criterios diagnósticos, aumentando la especificidad del diagnóstico de los trastornos de la personalidad.

1.2. Clasificación actual de los trastornos de la personalidad

Actualmente, los trastornos de la personalidad se definen como patrones persistentes de comportamiento, cognición y experiencia interna que se desvían notablemente de las expectativas culturales del individuo. Estas desviaciones afectan negativamente el funcionamiento personal, social y ocupacional, y se manifiestan en áreas como la identidad, la autorregulación emocional y las relaciones interpersonales. Estos patrones son estables a lo largo del tiempo y conducen a un malestar significativo o deterioro en diversas áreas de la vida (APA 2023; OMS, 2022).

Tras abandonar el enfoque multiaxial propio de las versiones anteriores, con el DSM-5 (APA, 2013) y el DSM-5-TR (2023) se propuso un modelo alternativo dimensional para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad basado en alteraciones en el funcionamiento y la severidad de los rasgos. En este modelo, los trastornos de la personalidad se entienden como manifestaciones extremas o desadaptativas de rasgos de personalidad que existen a lo largo de un continuo, sin una frontera clara entre lo que se considera normal y patológico (APA, 2023). Se entiende así que estos rasgos son dimensionales, pudiendo variar su intensidad, pero a la vez siguen manteniendo su estabilidad temporal. No obstante, este modelo dimensional no es exclusivo, sino que estas nuevas versiones del DSM siguen manteniendo la clasificación categorial clásica del DSM-IV y DSM-IV-TR (ver Tabla 2).

Tabla 2*Clasificación categorial de los trastornos de la personalidad según el DSM-5-TR*

Grupo A. “Raros o excéntricos”	
Paranoide	Se caracteriza por un patrón de desconfianza y suspicacia por el cual los motivos de los demás se interpretan como malévolos.
Esquizoide	Se caracteriza por un patrón de distanciamiento de las relaciones sociales y un rango restringido de expresión emocional.
Esquizotípico	Se caracteriza por un patrón dominante de deficiencias sociales e interpersonales que se manifiesta por un malestar agudo y poca capacidad para las relaciones estrechas, así como por distorsiones cognitivas o perceptivas y comportamiento excéntrico.
Grupo B. “Dramáticos, emocionales o erráticos”	
Antisocial	Se caracteriza por un patrón de desprecio y violación de los derechos de los demás, criminalidad, impulsividad e incapacidad para aprender de la experiencia.
Límite	Se caracteriza por un patrón de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, y una marcada impulsividad.
Histriónico	Se caracteriza por un patrón de emotividad excesiva y búsqueda de atención.
Narcisista	Se caracteriza por un patrón de grandiosidad, necesidad de admiración y falta de empatía.
Grupo C. “Ansiosos o temerosos”	
Evitativo	Se caracteriza por un patrón dominante de inhibición social, sentimientos de incompetencia e hipersensibilidad a la evaluación negativa.
Dependiente	Se caracteriza por una necesidad dominante y excesiva de ser cuidado, lo que conlleva un comportamiento sumiso y de apego exagerado, y miedo a la separación.
Obsesivo-compulsivo	Se caracteriza por un patrón dominante de preocupación por el orden, el perfeccionismo y el control mental e interpersonal, a expensas de la flexibilidad, la franqueza y la eficiencia.

Nota. Estas categorías diagnósticas del DSM-5-TR son las mismas definidas en los sistemas clasificatorios previos DSM-IV, DSM-IV-TR y DSM-5.

Además, el DSM-5-TR en su clasificación categorial incluye un apartado de “otros trastornos de la personalidad” (ver Tabla 3):

Tabla 3

Otros trastornos de la personalidad según la clasificación categorial del DSM-5-TR

Cambio de personalidad debido a otra afección médica
Alteración persistente de la personalidad que se considera consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica (por ejemplo, una lesión del lóbulo frontal).
Otro trastorno específico de la personalidad
El patrón de personalidad del individuo cumple los criterios generales para un trastorno de la personalidad, y están presentes rasgos de varios trastornos de la personalidad diferentes, pero no se cumplen los criterios para ningún trastorno de la personalidad específico.
El patrón de personalidad del individuo cumple los criterios generales para un trastorno de la personalidad, pero se considera que el individuo tiene un trastorno de la personalidad que no está incluido en la clasificación del DSM-5 (por ejemplo, trastorno de la personalidad pasivo-agresivo).
Trastorno de la personalidad no especificado
Presentaciones en las que están presentes síntomas característicos de un trastorno de personalidad, pero no hay información suficiente para hacer un diagnóstico más específico.

Nota. Estas categorías diagnósticas del DSM-5-TR son las mismas definidas en los sistemas clasificatorios previos DSM-IV, DSM-IV-TR y DSM-5.

Por su parte, la CIE-11, únicamente propone un diagnóstico general de “Trastorno de personalidad y relacionados”. Mantiene un enfoque de clasificación basado en niveles de severidad (según su impacto en la vida del individuo) y rasgos de personalidad, permitiendo una mayor flexibilidad y precisión en el diagnóstico (OMS, 2022) (ver Tabla 4):

Tabla 4*Clasificación de los trastornos de la personalidad según la CIE-11*

Niveles de severidad	
Trastorno de la personalidad leve	<p>Se presentan dificultades en las relaciones interpersonales y la regulación emocional, pero la persona aún puede adaptarse a diversas situaciones.</p> <p>Puede generar problemas en la vida cotidiana, pero no de manera grave.</p>
Trastorno de la personalidad moderado	<p>Las dificultades son más evidentes y persistentes, afectando diversas áreas de la vida (trabajo, relaciones, bienestar emocional).</p> <p>Puede requerir apoyo profesional y estrategias terapéuticas para mejorar la adaptación.</p>
Trastorno de la personalidad grave	<p>Se observan patrones desadaptativos extremos que afectan significativamente la vida del individuo.</p> <p>Hay un alto riesgo de conductas impulsivas, autodestructivas o violentas.</p> <p>Se necesita intervención intensiva, como terapia o incluso hospitalización en algunos casos.</p> <p>Rasgos dominantes de la personalidad</p>
Afectividad negativa	Inestabilidad emocional, ansiedad, baja autoestima, sentimientos de vergüenza o culpa.
Distanciamiento	Frialdad emocional, desapego, dificultad para establecer relaciones.
Disocialidad	Falta de empatía, manipulación, agresividad, insensibilidad hacia los demás.
Desinhibición	Impulsividad, irresponsabilidad, búsqueda de sensaciones extremas.
Anancasticidad (Perfeccionismo extremo)	Rigidez cognitiva y conductual, perfeccionismo, necesidad de control.

Nota. Los individuos pueden presentar uno o varios de estos rasgos en diferentes combinaciones, lo que permite un diagnóstico más individualizado.

2. Trastorno límite de la personalidad (TLP)

2.1. Conceptualización y criterios diagnósticos

El término limítrofe (*borderline*) fue acuñado por Adolph Stern (1938), y tiene su origen en la conceptualización psicoanalítica freudiana de la mente. Stern situó el TLP en una posición limítrofe entre dos grandes categorías diagnósticas de la época: la psicosis y la neurosis.

Los psiquiatras Kernberg y Masterson definieron sus bases psicodinámicas, mientras que Gunderson formuló criterios más objetivos que fueron adoptados por el DSM-III en 1980, incluyendo el diagnóstico oficial de trastorno límite de la personalidad (TLP). Millon apoyó su inclusión en el DSM, pero criticó el término por su falta de precisión, proponiendo alternativas como trastorno ambivalente o inestable (González-Vives et al., 2006). Posteriormente, la CIE-10 (OMS, 1992) incluyó el diagnóstico de Trastorno de Personalidad Emocionalmente Inestable (F60.3), dividido en dos subtipos: tipo impulsivo (F60.30) y tipo límite (F60.31).

La evolución del diagnóstico llevó a su reconocimiento como una alteración severa de la personalidad, más cercana a los trastornos afectivos que a los síndromes psicóticos, aunque en sus inicios se consideró una forma atípica de esquizofrenia (González-Vives et al., 2006).

Desde entonces, el concepto de TLP ha experimentado múltiples reinterpretaciones y ha aparecido de forma heterogénea en la literatura científica. En algunos contextos, ha sido descrito como una entidad clínica con criterios diagnósticos específicos y distinguibles. En otros, se le ha atribuido la categoría de síndrome, entendiendo este como un conjunto de síntomas recurrentes, pero sin una etiología clara y unificada. Con el tiempo, se han planteado varias hipótesis sobre su naturaleza: una variante de los trastornos afectivos, una forma de estrés post-traumático complejo o parte del espectro de la impulsividad (González-Vives et al., 2006).

En definitiva, se trata de un cuadro clínico con una manifestación heterogénea que cuya conceptualización ha sido siempre objeto de debate. Actualmente, se define como un *trastorno mental caracterizado por un patrón persistente de inestabilidad emocional, relaciones interpersonales caóticas, una autoimagen fluctuante y comportamientos impulsivos*. Estas características tienden a manifestarse desde el inicio de la adultez

temprana y se observan en diversos contextos, afectando profundamente la vida diaria de quienes padecen este trastorno (APA, 2023; OMS, 2022).

Para diagnosticar el TLP, en las últimas versiones el DSM-5 y el DSM-5-TR proponen un sistema clasificatorio categorial y un modelo alternativo dimensional. Según el modelo categorial clásico, para el diagnóstico de TLP se deben presentar al menos 5 de los siguientes 9 criterios (APA, 2023) (ver Tabla 5):

Tabla 5

Criterios diagnósticos para el trastorno límite de la personalidad según la clasificación categorial del DSM-5-TR

Criterio	Descripción
1	Esfuerzos desesperados para evitar el desamparo real o imaginado. (Nota: No incluir el comportamiento suicida ni de automutilación que figuran en el Criterio 5.)
2	Patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas que se caracteriza por una alternancia entre los extremos de idealización y de devaluación.
3	Alteración de la identidad: inestabilidad intensa y persistente de la autoimagen y del sentido del yo.
4.	Impulsividad en dos o más áreas que son potencialmente autolesivas (p. ej., gastos, sexo, drogas, conducción temeraria, atracones alimentarios). (Nota: No incluir el comportamiento suicida ni de automutilación que figuran en el Criterio 5.)
5.	Comportamiento, actitud o amenazas recurrentes de suicidio, o comportamiento de automutilación.
6.	Inestabilidad afectiva debida a una reactividad notable del estado de ánimo (p. ej., episodios intensos de disforia, irritabilidad o ansiedad que generalmente duran unas horas y, rara vez, más de unos días).
7.	Sensación crónica de vacío.
8.	Enfado inapropiado e intenso, o dificultad para controlar la ira (p. ej., exhibición frecuente de genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).
9.	Ideas paranoides transitorias relacionadas con el estrés o síntomas disociativos graves.

Nota. Estos criterios diagnósticos del trastorno límite de la personalidad en el DSM-5-TR son los mismos definidos en los sistemas clasificatorios previos DSM-IV, DSM-IV-TR y DSM-5.

Según el modelo dimensional del DSM-5 y DSM-5-TR, los rasgos típicos del TLP son la inestabilidad de la autoimagen, los objetivos personales, las relaciones interpersonales y los afectos, acompañada de impulsividad, asunción de riesgos y/u hostilidad. Se manifiestan dificultades características en la identidad, la autodirección, la empatía y/o la intimidad, como se describe a continuación, junto con rasgos desadaptativos específicos en el dominio de la Afectividad Negativa, y también Antagonismo y/o Desinhibición (APA, 2023) (ver Tabla 6).

Tabla 6

Criterios diagnósticos para el TLP según la clasificación dimensional del DSM-5-TR

A. Deterioro moderado o grave en el funcionamiento de la personalidad, que se manifiesta por las dificultades características en dos o más de las cuatro áreas siguientes	
1. Identidad	Autoimagen marcadamente pobre, poco desarrollada o inestable, a menudo asociada a un exceso de autocrítica; sentimientos crónicos de vacío; estados disociativos bajo estrés.
2. Autodirección	Inestabilidad en las metas, aspiraciones, valores o planes de futuro
3. Empatía	Capacidad disminuida para reconocer los sentimientos y necesidades de los demás, asociada a la hipersensibilidad interpersonal (con tendencia a sentirse menospreciado o insultado); percepciones de los demás sesgadas selectivamente hacia atributos negativos o vulnerables.
4. Intimidad	Relaciones cercanas intensas, inestables y conflictivas, marcadas por la desconfianza, la necesidad y la preocupación ansiosa por un abandono real o imaginario; las relaciones íntimas son vistas dicotómicamente entre la idealización y la devaluación, que conlleva a la alternancia correspondiente entre sobre implicación y distanciamiento.
B. Cuatro o más de los siguientes siete rasgos patológicos de personalidad, al menos uno de los cuales debe ser (5) impulsividad, (6) la toma de riesgos, u (7) hostilidad:	
1. Labilidad emocional (un aspecto de la afectividad negativa)	Experiencias emocionales inestables y estado de ánimo con cambios frecuentes; las emociones se alteran fácil, intensa y/o desproporcionadamente con los acontecimientos y circunstancias.
2. Ansiedad (un aspecto de la afectividad negativa)	Sentimientos intensos de nerviosismo, tensión o pánico, a menudo en respuesta a tensiones interpersonales; se preocupan por los efectos negativos de las experiencias desagradables del pasado y posibilidades futuras negativas; sensación de miedo, aprensión o amenaza ante la incertidumbre; temor a desmoronarse o a perder el control.
3. Inseguridad de separación (un aspecto de la afectividad negativa)	Temores de rechazo o separación de figuras significativas, asociados con el miedo a la dependencia excesiva y a la pérdida total de autonomía.
4. Depresión (un aspecto de la afectividad negativa)	Sentimientos frecuentes de estar hundido, de ser miserable y/o no tener esperanza; dificultad para recuperarse de este tipo de estados de ánimo; pesimismo sobre el futuro; vergüenza generalizada, sentimientos de inferioridad y baja autoestima; ideación y comportamiento suicida.
5. Impulsividad (un aspecto de la desinhibición)	Actuar en el fragor del momento en respuesta a estímulos inmediatos, actuando de forma repentina y sin un plan o reflexión acerca de las consecuencias, dificultad para trazar o seguir los planes; sentido de urgencia y comportamiento autolesivo en virtud de la angustia emocional.
6. Asunción de riesgos (un aspecto de la desinhibición)	Implicarse en prácticas peligrosas, de riesgo, y actividades potencialmente dañinas para sí mismo, innecesariamente y sin atender a las consecuencias; falta de preocupación por las limitaciones, y negación de la realidad del peligro personal.
7. Hostilidad (un aspecto del antagonismo)	Sentimientos de enojo persistente o frecuente; ira o irritabilidad en respuesta a ofensas e insultos menores.

La clasificación dimensional del DSM-5 y del DSM-5-TR propone además el uso de especificadores de rasgo y de nivel de funcionamiento de la personalidad, que pueden utilizarse para registrar rasgos de personalidad adicionales que pueden estar presentes en el TLP, pero que no son necesarios para el diagnóstico. Por ejemplo, los rasgos de psicoticismo (p. ej., desregulación cognitiva y perceptiva) no son criterios diagnósticos del TLP, pero pueden especificarse cuando sea apropiado (ver Tabla 7).

Tabla 7

Especificadores para el diagnóstico de TLP según la clasificación dimensional del DSM-5-TR

Personal (self)	
Identidad	Experiencia de uno mismo como único, con límites claros entre uno mismo y los demás; estabilidad de la autoestima y precisión de la autoevaluación; capacidad y habilidad para regular una serie de experiencias emocionales.
Autodirección	Persecución de objetivos coherentes y significativos a corto plazo y en la vida; utilización de normas internas de comportamiento constructivas y prosociales; capacidad de autorreflexión productiva.
Interpersonal	
Empatía	Comprensión y apreciación de las experiencias y motivaciones de los demás; tolerancia de perspectivas diferentes; comprensión de los efectos del propio comportamiento en los demás.
Intimidad	Profundidad y duración de la conexión con los demás; deseo y capacidad de cercanía; consideración mutua reflejada en el comportamiento interpersonal.

Además, aunque para el diagnóstico del TLP se requiere un deterioro moderado o mayor del funcionamiento de la personalidad (Criterio A), también puede especificarse el nivel de funcionamiento de la personalidad (ver Anexos, Tabla suplementaria 1) (APA, 2023).

En cuanto la CIE-11, como se mencionaba anteriormente, este sistema de clasificación únicamente propone un diagnóstico general de “Trastorno de personalidad y relacionados”. Sin embargo, permite utilizar el calificador de “patrón límite”. El calificador de patrón límite se operacionaliza como que requiere al menos de 5 de los siguientes 9 criterios (ver Tabla 8):

Tabla 8

Criterios diagnósticos para el trastorno límite de la personalidad según la CIE-11

Criterio	Descripción
1	Esfuerzos frenéticos para evitar el abandono real o imaginario.
2	Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas, típicamente caracterizado por la alternancia entre extremos de idealización y devaluación.
3	Alteración de la identidad, que se manifiesta en una imagen o un sentido de sí mismo marcada y persistentemente inestable.
4.	Impulsividad manifestada en conductas potencialmente autodestructivas (p. ej., conducta sexual de riesgo, conducción imprudente, consumo excesivo de alcohol o sustancias, atracones).
5.	Episodios recurrentes de autolesión (por ejemplo, intentos o gestos de suicidio, automutilación).
6.	Inestabilidad emocional debido a una marcada reactividad del estado de ánimo. Las fluctuaciones del estado de ánimo pueden ser provocadas internamente (por ejemplo, por los propios pensamientos) o por eventos externos. Como consecuencia, el individuo experimenta estados de ánimo disfóricos intensos, que normalmente duran unas pocas horas, pero pueden durar hasta varios días.
7.	Sentimientos crónicos de vacío.
8.	Ira intensa inapropiada o dificultad para controlar la ira que se manifiesta en muestras frecuentes de mal genio (por ejemplo, gritar, arrojar o romper cosas, meterse en peleas físicas).
9.	Síntomas disociativos transitorios o características de tipo psicótico (por ejemplo, alucinaciones breves, paranoia) en situaciones de alta excitación afectiva.

Otras manifestaciones del patrón límite, que no necesariamente se presentan en su totalidad en un individuo en un momento dado, incluyen lo siguiente (OMS, 2022):

- Una visión del yo inadecuado, malo, culpable, repugnante y despreciable.
- Una experiencia del yo como profundamente diferente y aislado de otras personas, una sensación dolorosa de alienación y soledad persistente.
- Propensión a la hipersensibilidad al rechazo, problemas para establecer y mantener niveles consistentes y apropiados de confianza en las relaciones interpersonales, frecuente malinterpretación de las señales.

2.2. Epidemiología y comorbilidad

Se estima que el TLP afecta aproximadamente al 1% de la población general, una cifra que se eleva considerablemente en contextos de atención especializada. En los servicios ambulatorios de salud mental, la prevalencia del TLP se sitúa alrededor del 11-12%, y en la población psiquiátrica ingresada, este porcentaje puede ascender hasta el 20% (Eaton y Greene, 2018; Ellison et al., 2018), siendo la ideación suicida y el comportamiento autolítico el motivo principal de atención clínica.

Además, el diagnóstico de TLP presenta variaciones de género que merecen ser atendidas. En las muestras clínicas, el trastorno es más comúnmente diagnosticado en mujeres que en hombres (alrededor del 75%). Sin embargo, no se observan diferencias de género en muestras comunitarias. Esto podría indicar que las discrepancias observadas en entornos clínicos y comunitarios podrían ser el resultado de una mayor disposición de las mujeres a acceder a servicios de salud mental, más que de una verdadera diferencia en la incidencia del trastorno entre géneros (Bozzatello et al. 2024).

Por otro lado, los hombres con diagnóstico de TLP tienden a mostrar más síntomas externalizantes, que pueden manifestarse a través de comportamientos agresivos o impulsivos. Por el contrario, las mujeres tienden a presentar más síntomas internalizantes, que incluyen ansiedad, depresión, ideación suicida y conductas autolíticas. Por este motivo, algunos autores han planteado que el trastorno antisocial de la personalidad, más comúnmente diagnosticado entre varones, y el TLP pudieran ser diferentes manifestaciones de un mismo trastorno, influenciadas por aspectos culturales de género (Beauchaine et al. 2009; Skodol, 2000; Skodol y Bender, 2003). Por el contrario, otros autores defienden que el TLP y el trastorno antisocial de la personalidad son trastornos diferentes asociados a perfiles de rasgos únicos (Paris et al., 2013). En este sentido, en el estudio de Chun et al. (2017) analizaron si la alta comorbilidad entre estos trastornos se debe a una misma estructura subyacente. Aplicaron modelos de análisis factorial para estudiar la relación entre los indicadores de ambos trastornos, y hallaron dos factores específicos (uno para cada trastorno) y un factor común, que explica entre el 60-66% de la varianza. Esto sugiere que ambos trastornos comparten una base en común.

En cuanto al pronóstico del TLP, se ha observado que los síntomas tienden a mejorar en la tercera y cuarta década de vida, etapa en la que las personas suelen alcanzar mayor estabilidad en sus relaciones interpersonales y su desempeño laboral (APA, 2023).

Estudios longitudinales han reportado tasas de remisión de hasta el 85% en un periodo de 10 años (Gunderson et al., 2011; Hopwood et al., 2009). Entre los factores asociados a un mejor pronóstico se encuentran aspectos demográficos, el diagnóstico temprano, la ausencia de antecedentes de abuso sexual, la ausencia de familiares con trastornos adictivos, buen rendimiento académico, menores niveles de neuroticismo y la ausencia de comorbilidad con trastornos del clúster C (Zanarini et al., 2006).

Los trastornos concurrentes son muy frecuentes en personas con TLP y pueden complicar significativamente su diagnóstico y tratamiento. Entre los trastornos más frecuentemente observados en esta población se encuentran los trastornos del estado de ánimo (32-83% para depresión, 20% para trastorno bipolar), los trastornos por consumo de sustancias (23-84%), los trastornos de ansiedad (0-35% para trastorno de ansiedad generalizada, 2-48% para trastorno de pánico con y sin agorafobia, 3%-46% para fobia social, 0-20% para trastorno obsesivo compulsivo y 25-56% para trastorno de estrés post traumático) y los trastornos de la conducta alimentaria (65,4%; concretamente, 51,3% para trastornos específicos de la conducta alimentaria y 6,9% para bulimia nerviosa) (Khosravi, 2020; Shah y Zanarini, 2018; Temes et al., 2024).

Por último, cabe mencionar que los pacientes con TLP muestran un importante deterioro en el funcionamiento (Thadani et al., 2022), y que los rasgos límites de la personalidad en general han sido asociados a una peor calidad de vida (Botter et al., 2021).

Los estudios longitudinales con un seguimiento de 10 años en pacientes con TLP indican que, con el tiempo, la prevalencia de trastornos del Eje I tiende a disminuir. Sin embargo, estas tasas siguen siendo significativamente más altas en comparación con aquellas observadas en personas con otros trastornos de personalidad. Además, se ha encontrado que quienes presentan una mejoría en el TLP también experimentan una reducción notable en la presencia de trastornos comórbidos del Eje I. Por el contrario, los pacientes que no experimentan una mejoría en el diagnóstico de TLP, mantienen tasas constantes de comorbilidad a lo largo del tiempo (Shah y Zanarini, 2018).

Además de estos trastornos del eje I, se observa una alta tasa de comorbilidad con otros trastornos de la personalidad. Concretamente, El 75-78% de los pacientes con TLP muestran al menos otro trastorno del eje II, y el 42% presentan más de dos trastornos de la personalidad, encontrándose una relación directa entre el nivel de gravedad y el número de trastornos del eje II concurrentes. Las diferencias por género también se encuentran

presentes en esta comorbilidad, siendo más frecuente la comorbilidad con el trastorno de personalidad dependiente en mujeres, y el trastorno antisocial de la personalidad en varones. Por último, la comorbilidad con el trastorno de personalidad evitativo parece predecir un peor funcionamiento (Barrachina et al., 2011; Palomares et al., 2016).

2.3. Etiología

Actualmente, no existe un único modelo etiológico aceptado para explicar el origen del TLP. A continuación, se exponen las teorías etiológicas más conocidas en la actualidad.

2.3.1. Teoría de la difusión de la identidad

Otto Kernberg (1967) fue una de las figuras más influyentes en la comprensión del TLP. Desde una perspectiva psicoanalítica, situaba la organización limítrofe de la personalidad como un punto intermedio entre la psicosis y la neurosis. Según su teoría, el TLP surge debido a fallas en la integración del yo, lo que impide que la persona desarrolle una identidad estable y coherente.

Según Kernberg, las personas con TLP desarrollan una percepción fragmentada de sí mismos y de los demás durante su infancia, lo que se debe en gran medida a la presencia de relaciones tempranas inestables, experiencias de frustración y agresión o negligencia parental –entendida como la incapacidad de los progenitores para garantizar el desarrollo de un niño cuando pueden hacerlo, en uno o más de los siguientes ámbitos: salud, educación, desarrollo emocional, nutrición, alojamiento y condiciones de vida seguras- (OMS, 2022).

Uno de los aspectos clave en el modelo de desarrollo del TLP de Kernberg es el uso predominante de la escisión, un mecanismo de defensa primitivo que lleva a dividir el mundo en extremos de "bueno" o "malo" sin la posibilidad de integrar ambas percepciones. Esto explica la tendencia de las personas con TLP a fluctuar entre la idealización y la devaluación en sus relaciones interpersonales, lo que contribuye a la inestabilidad emocional y al miedo al abandono (Kernberg, 1967).

Aunque su modelo es predominantemente psicoanalítico, Kernberg también reconoce la influencia de factores biológicos que predisponen al TLP, como alteraciones en la regulación neuroquímica que afectan la impulsividad y la estabilidad emocional. Sin

embargo, sostiene que la interacción entre una vulnerabilidad biológica y un entorno temprano adverso es lo que determina el desarrollo del trastorno (Kernberg, 1967).

En definitiva, el modelo de Kernberg explica el TLP como el resultado de una identidad fragmentada, el uso de defensas primitivas como la escisión, experiencias tempranas de frustración y agresión, y una dificultad para regular las emociones, lo que lleva a una profunda inestabilidad en la forma en que el individuo se percibe a sí mismo y se relaciona con los demás.

2.3.2. Teoría del apego y de la mentalización

Fonagy y Bateman (2008) propusieron un modelo teórico sobre la etiología del TLP fundamentado en su enfoque sobre el desarrollo de la capacidad de mentalización, y sus efectos en la regulación emocional e interpersonal.

Según la teoría del apego de John Bowlby (1969, 1973, 1980), a través de las interacciones con los cuidadores, los niños desarrollan modelos internos de trabajo sobre sí mismos y los demás. En el caso de un apego inseguro, estos modelos pueden ser disfuncionales, lo que lleva a una percepción negativa de uno mismo y a la creencia de que las relaciones interpersonales son peligrosas o inestables.

En esta línea, Fonagy (1998) sostiene que las experiencias de apego en la infancia son cruciales para el desarrollo de la *función reflexiva* o *mentalización*. Fonagy (1998) define la mentalización como *la capacidad de comprender y reflexionar sobre los estados mentales de uno mismo y de los de los demás*. De esta manera, los niños con apego seguro tienen confianza para atribuir estados mentales tanto a sí mismos como a los demás, lo que les permite desarrollarse emocional y socialmente de manera saludable. Sin embargo, los niños con apego inseguro o desorganizado tienen dificultades para integrar la mentalización en su identidad y, como resultado, pueden desarrollar problemas en sus relaciones interpersonales y en su comprensión emocional.

Basándose en los postulados de Bowlby (1969, 1973, 1980) y de Fonagy (1998), Fonagy y Bateman (2008) sugieren que las personas con TLP han experimentado relaciones de apego inseguro-desorganizado en la infancia, interfiriendo así en el desarrollo de una adecuada mentalización, con la consiguiente dificultad para manejar la impulsividad, la regulación emocional y las situaciones interpersonales.

2.3.3. Teoría de la dificultad en la regulación emocional

Marsha Linehan (1993), fundadora de la Terapia Dialéctico-Conductual (*Dialectical Behavior Therapy*, DBT), propone un modelo etiológico de tipo biosocial, en donde la interacción de factores de riesgos biológicos y ambientales pueden influir en el desarrollo del TLP.

Según Linehan, las personas con TLP presentan una importante desregulación emocional, resultado de una interacción entre una vulnerabilidad biológica y un ambiente invalidante. Es decir, por un lado, las personas con TLP presentan una predisposición biológica a experimentar emociones intensas (es decir, una mayor reactividad emocional). Por otro lado, las personas con TLP han crecido en entornos donde sus emociones y experiencias fueron invalidadas y criticadas. En este ambiente invalidante, el niño o niña no aprende a poner nombre a sus emociones, modularlas, ni a tolerar el malestar. Como consecuencia, en el futuro presentan mayor sensibilidad emocional, dificultades para modular las emociones y un lento retorno a la línea base, lo que daría lugar a la mayor parte de síntomas característicos del TLP, como la alta impulsividad y la inestabilidad en las emociones.

Siguiendo la línea de Linehan, Selby y Joiner (2009) proponen el Modelo de cascadas emocionales como explicación sobre la relación entre la desregulación emocional y los comportamientos impulsivos en el TLP. Según este modelo, las personas con TLP experimentan cascadas emocionales, un proceso en el que la rumiación intensa sobre eventos negativos genera un ciclo de emociones negativas cada vez más intensas y difíciles de tolerar. Para aliviar esta angustia emocional extrema, las personas con TLP recurren a comportamientos desregulados, como autolesiones, consumo de sustancias, atracones de comida, peleas, compras impulsivas o conductas sexuales riesgosas. Estos comportamientos actúan como una vía de escape al interrumpir momentáneamente la rumiación y redirigir la atención hacia estímulos sensoriales intensos (por ejemplo, el dolor físico en la autolesión o la satisfacción inmediata al consumir sustancias o comida). Sin embargo, estos comportamientos no resuelven el problema de fondo, sino que refuerzan el ciclo al proporcionar un alivio temporal, lo que lleva a una mayor vulnerabilidad a futuras cascadas emocionales.

2.3.4. Modelo integrador

A continuación, se muestra un cuadro resumen de los modelos etiológicos clásicos mencionados anteriormente (ver Tabla 9), así como una propuesta integradora.

Tabla 9

Resumen de modelos etiológicos del TLP

	Kernberg	Fonagy y Bateman	Linehan
Enfoque	Psicoanalítico, estructural	Mentalización y teoría del apego	Biosocial y conductual
Causa principal del TLP	Agresión internalizada y fallas en la integración del yo	Fallos en la mentalización debido a sistemas de apego desorganizados	Interacción entre vulnerabilidad biológica y entorno invalidante
Mecanismo central	Uso de la escisión como mecanismo de defensa primitivo	Dificultades en la capacidad de interpretar estados mentales propios y ajenos	Déficit en regulación emocional y tendencia a la impulsividad
Impacto en el desarrollo	Identidad fragmentada y dificultades en la percepción del <i>self</i> y los demás	Dificultades en la regulación emocional y en las relaciones interpersonales	Hipersensibilidad emocional y dificultades para regular las respuestas

Desde esta propuesta integradora el TLP surge de una interacción compleja entre factores biológicos y ambientales que afectan la regulación emocional, la impulsividad, la identidad y las relaciones interpersonales.

Por un lado, desde una perspectiva neurobiológica, las personas con TLP presentan una predisposición a experimentar emociones con mayor intensidad y duración, lo que implica una mayor reactividad emocional ante estímulos internos y externos. Esta hiperactivación emocional, en ausencia de estrategias adecuadas de regulación, genera una sensación de malestar emocional que lleva a la búsqueda de formas inmediatas de alivio. En este contexto, la impulsividad se convierte en una respuesta frecuente, manifestándose a través de conductas desadaptativas como autolesiones, abuso de sustancias, conductas de riesgo y explosiones emocionales, que interrumpen momentáneamente el sufrimiento emocional, pero perpetúan el ciclo de inestabilidad.

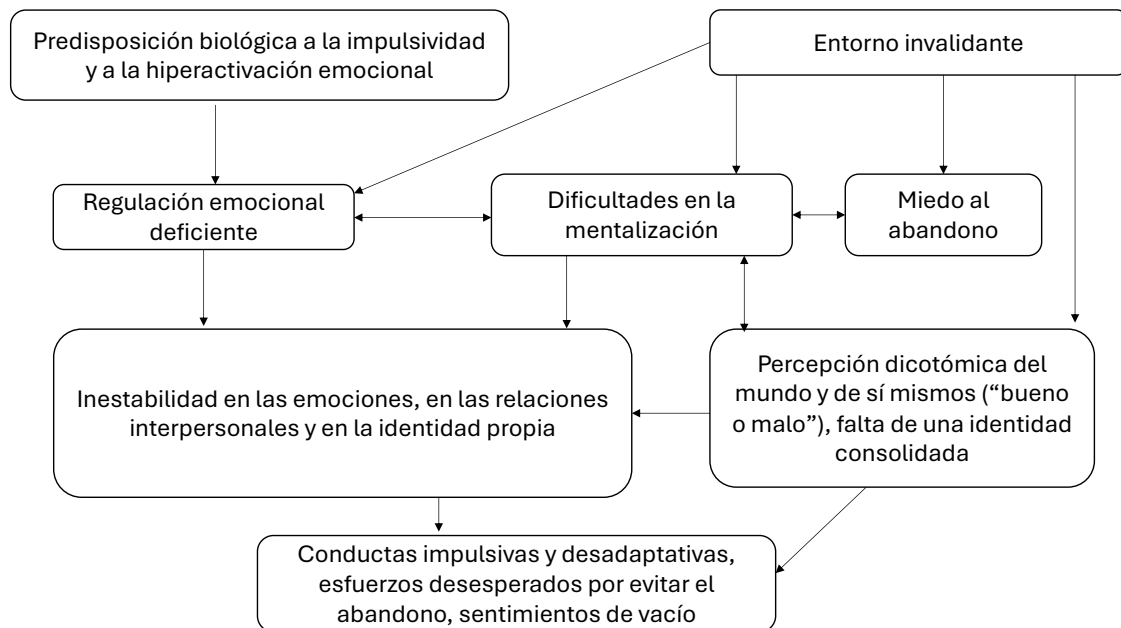
Por otro lado, crecer en un entorno invalidante amplifica estas dificultades emocionales. La invalidación se da cuando las experiencias y emociones del individuo son minimizadas, ignoradas o respondidas de manera incoherente, lo que impide la adecuada construcción de una identidad sólida y una comprensión clara de los estados mentales propios y ajenos. Esto genera una sensación de incompreensión y desconfianza, afectando la percepción de uno mismo y de los demás. Como resultado, las personas con TLP pueden desarrollar una visión del mundo en la que las relaciones interpersonales se perciben como inestables, impredecibles o amenazantes, lo que a su vez dificulta la mentalización, es decir, la capacidad de interpretar con precisión los pensamientos e intenciones de los demás. Esta visión distorsionada de las relaciones junto con las necesidades de cuidado no cubiertas por un entorno invalidante conduce a un miedo intenso al abandono, que se traduce en esfuerzos desesperados por evitarlo, lo que en ocasiones lleva a conductas impulsivas o autodestructivas.

Por otro lado, la falta de una identidad consolidada y la tendencia a la percepción dicotómica de sí mismo y de los demás lleva a una incapacidad de integrar aspectos positivos y negativos en una misma representación, generando una oscilación extrema entre la idealización y la devaluación de uno mismo y de los demás. Esto fomenta relaciones interpersonales intensas y caóticas, contribuyendo a la inestabilidad emocional del TLP. Además, la ausencia de una identidad clara y estable también genera un profundo sentimiento de vacío, caracterizado por una sensación persistente de desconexión de sí mismo y del entorno. Este vacío emocional puede potenciar aún más las conductas impulsivas y/o autodestructivas, propiciadas por la búsqueda de estimulación externa, perpetuando la inestabilidad emocional y conductual.

En conjunto, estos factores forman un patrón cíclico donde la reactividad emocional descontrolada, la dificultad en la mentalización y la percepción inestable de sí mismo y de los demás refuerzan la inestabilidad interpersonal y emocional característica del TLP (Ver Figura 1).

Figura 1

Síntesis de la propuesta de un modelo integrador para la etiología del TLP



Nota. Figura de elaboración propia.

2.4. Marcadores biológicos del trastorno límite de la personalidad

La identificación de posibles marcadores biológicos en el TLP ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años. A nivel genético, si bien la heredabilidad del TLP se ha estimado en aproximadamente un 40%, hasta la fecha no se han identificado genes específicos o vías moleculares que expliquen de manera definitiva la aparición del trastorno (Amad et al., 2014; Gunderson, 2007). Esto sugiere que, aunque existe una predisposición genética, los factores ambientales -como las situaciones adversas de la infancia- juegan un papel crucial en la aparición y desarrollo del TLP. Por otro lado, destacan los hallazgos sobre alteraciones estructurales y funcionales en diversas áreas cerebrales, así como disfunciones en los sistemas hormonal, inflamatorio y neuroquímico, donde sí se han encontrado alteraciones relevantes. Comprender estos mecanismos que se describen a continuación es crucial para desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces y mejorar la calidad de vida de quienes padecen este trastorno.

En primer lugar, los estudios de neuroimagen destacan las disfunciones en áreas cerebrales claves implicadas en la regulación de las emociones, el control de impulsos y la

agresividad. En concreto, las investigaciones han señalado alteraciones tanto en el sistema límbico como en la corteza frontal, estructuras responsables del procesamiento emocional y la toma de decisiones (Cattane et al., 2017; McClure et al., 2016). Estas áreas no solo regulan la tendencia impulsiva de respuesta, sino que también modulan la respuesta ante situaciones de estrés, la agresividad y la reactividad emocional, aspectos fundamentales que suelen estar desregulados en las personas con TLP. Concretamente, para el sistema límbico, Roucco et al. (2012) documentaron una reducción del 11% en el volumen del hipocampo y del 13% en la amígdala de individuos con TLP en comparación con sujetos controles. El hipocampo está involucrado en la memoria y es una estructura cerebral altamente sensible al estrés, mientras que la amígdala desempeña un papel crucial en el procesamiento del miedo y otras emociones. La disminución del volumen de estas estructuras podría explicar la marcada hipersensibilidad emocional y la dificultad para gestionar situaciones emocionalmente intensas, síntomas característicos del TLP.

A nivel hormonal, un hallazgo clave ha sido la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), un sistema crucial en la regulación de la respuesta al estrés. Los estudios han mostrado que las personas con TLP presentan niveles bajos de cortisol y una disminución significativa en la expresión nuclear de los receptores de glucocorticoides (RC) en comparación con los controles, lo que sugiere una hipersensibilidad del eje HHS (López-Villatoro et al., 2022; Thomas et al., 2019). El cortisol es una hormona clave en la respuesta al estrés, y su liberación descontrolada en situaciones de estrés podría reflejar una alteración funcional del sistema de estrés en personas que han estado sometidas a experiencias traumáticas o a situaciones de estrés crónico. Esta hipersensibilidad podría contribuir a la reactividad emocional extrema y a la dificultad para manejar el estrés en la vida cotidiana.

En cuanto a la respuesta inmune, investigaciones recientes han identificado un aumento de los factores proinflamatorios y una disminución de los factores antiinflamatorios en personas con TLP. MacDowell et al. (2020) encontraron que esta alteración en la respuesta inflamatoria estaba estrechamente relacionada con la impulsividad. Estos hallazgos sugieren que el TLP podría tener una base inflamatoria. Además, este incremento de la inflamación tiene un mecanismo compensatorio de inhibición de la retroalimentación negativa antiinflamatoria del eje HHS (García-Bueno et al., 2008). De esta manera, la menor expresión de RG en los glóbulos blancos podría ser la consecuencia del aumento de las

citoquinas proinflamatorias y los factores inflamatorios intracelulares encontrados en los pacientes con TLP (López-Villatoro et al., 2022; Ruiz-Guerrero et al., 2023).

Por último, en relación con los sistemas neuroquímicos, los estudios realizados mediante medidas periféricas identifican diversas alteraciones en neurotransmisores que podrían contribuir a la manifestación del TLP. Por ejemplo, se ha implicado el sistema serotoninérgico, conocido por su papel en la regulación del estado de ánimo, sugiriendo que la disminución de la actividad serotoninérgica puede estar relacionada con la impulsividad y agresividad que suelen manifestar las personas con TLP (Ni et al., 2006; Salinas et al., 2020). Además, el sistema noradrenérgico, implicado en la respuesta al estrés y la vigilancia, también muestra alteraciones (Gurvits et al., 2000; Joyce et al., 2014; Martín-Blanco et al., 2015), lo que podría estar relacionado con la hipersensibilidad al rechazo y el malestar intenso que experimentan las personas con TLP ante la percepción de abandono. El sistema dopaminérgico, por su parte, ha sido vinculado con la regulación de la recompensa y la motivación, y se cree que las disfunciones en este sistema podrían estar detrás de los patrones de búsqueda de sensaciones y comportamientos impulsivos observados en el TLP (Friedel, 2004; Joyce et al., 2014). Asimismo, el sistema gabérgico, responsable de la inhibición neuronal, también muestra disfunciones, lo que podría contribuir a la falta de control en la conducta impulsiva (Wang et al., 2017). Bandelow et al. (2010) han señalado incluso un posible papel del sistema opioide, involucrado en la regulación del dolor emocional y físico, lo que podría contribuir a explicar la presencia de conductas autolesivas y la búsqueda de alivio emocional a través del daño físico.

Un descubrimiento reciente de gran relevancia es el de las alteraciones en el sistema de oxitocina, una neurohormona vinculada con las interacciones sociales y los vínculos afectivos (Bertsch et al. 2013b; Carrasco et al.; 2020; Ebert et al., 2018; Jobst et al., 2016). Este punto será elaborado más en profundidad en la sección 5.3. de este trabajo. Para clarificar mejor el resumen de evidencias encontradas sobre los distintos sistemas neuroquímicos, se presenta a continuación la Tabla 10.

Tabla 10*Alteraciones en los sistemas neuroquímicos asociados al TLP*

Sistema	Síntomas asociados
Serotoninérgico	Impulsividad y agresividad
Noradrenérgico	Hipersensibilidad al rechazo y el malestar intenso ante la percepción de abandono
Dopaminérgico	Búsqueda de sensaciones y comportamientos impulsivos
Gabérgico	Impulsividad
Opioide	Presencia de conductas autolesivas y la búsqueda de alivio emocional a través del daño físico
Oxitocina	Descritos en la sección 5.3. de este trabajo

3. Cognición social

3.1. Conceptualización

La cognición social es un conjunto de procesos mentales que permite a los individuos interactuar eficazmente dentro de su propia especie, lo cual es esencial tanto para la supervivencia del individuo como para la preservación de la especie en su conjunto (Adolphs, 1999). Estos procesos involucran la interpretación y respuesta a señales sociales clave, como la comunicación verbal, las expresiones faciales y el lenguaje corporal, que nos ayudan a anticipar las intenciones y comportamientos de los demás (Frith y Frith, 2006).

A través de este intercambio de señales, las personas no solo aprenden sobre el entorno mediante la experiencia y el conocimiento de otros, sino que también adquieren información crítica para saber si deben confiar en los demás, interpretando y valorando las señales que emiten en los contextos sociales (Frith y Frith, 2007). Esta capacidad de leer las señales sociales resulta vital para manejarse en las complejidades del entorno social.

La cognición social no se limita a un simple reconocimiento del comportamiento y las intenciones de los demás, sino que abarca habilidades cognitivas avanzadas como la toma de perspectiva, que implica comprender una situación desde el punto de vista del otro, el reconocimiento emocional y la empatía. Estas funciones juegan un rol fundamental en el establecimiento de relaciones interpersonales (de la Higuera et al., 2023).

La *Teoría Cognitiva Social* propone que el individuo, su entorno social y sus conductas se influyen mutuamente de forma compleja y bidireccional. De este modo, tanto el aprendizaje social como la cognición social tienen un efecto en la conducta interpersonal (Bandura, 1989).

En el ámbito de la psicopatología, históricamente los estudios se han centrado en el estudio de las alteraciones de la cognición social en los trastornos del espectro autista (TEA) y los trastornos del espectro psicótico (TEP) (Abdi y Sharma, 2004). Posteriormente, su estudio se ha ampliado a otros trastornos neuropsiquiátricos, planteándose como un constructo transdiagnóstico y un marcador clínico útil en diversos trastornos neuropsiquiátricos (Cotter et al., 2018; Luyten et al., 2020). En la última década, el interés por el estudio de la cognición social en trastornos de la personalidad ha empezado a ser

evidente (Herpertz, 2013; Herpertz y Bertsch, 2013), especialmente, en el TLP (Preißler et al., 2010; Roepke et al., 2013).

Dada la complejidad de este concepto, la cognición social ha sido objeto de múltiples interpretaciones y debates acerca de su conceptualización dentro de la literatura científica. Como se comentaba anteriormente, la mayoría de conocimientos sobre la cognición social en psicopatología proviene principalmente de investigaciones en TEA y TEP. Por este motivo, la definición más utilizada es la del grupo de expertos del Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health*; NIMH) en el contexto de la Iniciativa «Investigación de la Medición y el Tratamiento para Mejorar la Cognición en la Esquizofrenia», en donde definieron cinco componentes de la cognición social: *Teoría de la Mente (ToM)*, *percepción social*, *conocimiento social*, *sesgo atribucional* y *procesamiento emocional* (Green et al., 2008).

A pesar del marco teórico del NIMH, los estudios en otros trastornos del eje I y eje II también han incluido otros dominios, como la *empatía*, siendo un constructo especialmente relevante en el contexto de las investigaciones sobre el trastorno límite de la personalidad, el trastorno narcisista de la personalidad y el trastorno de la personalidad antisocial (Baskin-Sommers et al. 2014; Blunden et al., 2024; Yavuz et al., 2016). Sin embargo, hoy en día no hay consenso entre los expertos sobre si la empatía es o no un dominio de la cognición social diferente a la ToM (Lakhani et al., 2021). Lo mismo ocurre con otros conceptos, tales como la mentalización, la metacognición social, la percepción de confiabilidad y amenaza, la sensibilidad al rechazo interpersonal, la conciencia emocional/alexitimia, la inteligencia emocional, la motivación social, la comunicación social y la reciprocidad social (Lakhani et al., 2021). Otros autores ponen en duda algunos componentes de esta definición del NIMH, como el estilo atribucional, proponiendo su exclusión debido a la falta de evidencia empírica disponible (Savla et al., 2013).

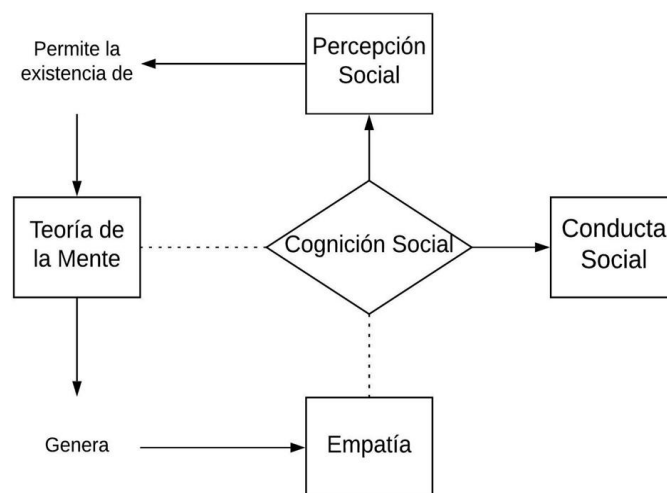
En este sentido, los estudios de neuroimagen realizados sobre cognición social proponen tres componentes que han sido diferenciados tanto teóricamente como neuroanatómicamente: el reconocimiento de emociones, la ToM y la empatía (Quinting et al., 2022; McDonald, 2013; Stietz et al., 2019). Otros autores especialmente relevantes en el estudio de la cognición social en trastornos de la personalidad destacan también el concepto de mentalización, derivado de la teoría de Bateman y Fonagy (2008), ampliamente utilizado en el estudio de los trastornos de la personalidad (Herpertz, 2013; Lakhani et al., 2021).

A pesar de que algunos autores utilizan los conceptos de «Teoría de la Mente» y «mentalización» como intercambiables (ej. Dziobek et al. (2006) o Tomás-Labbé et al. (2019)), hay sutiles diferencias: ambos conceptos hacen referencia a la comprensión de los estados mentales del otro y de uno mismo, sin embargo, provienen de autores y teorías distintas. En la ToM se han definido dos facetas bipolares (afectivo-cognitivo, automático-consciente) (Apperly y Butterfill, 2009; Shamay-Tsoory et al., 2009), mientras que para la mentalización se han definido cuatro facetas bipolares (*self*-otro, afectivo-cognitivo, interna-externa, y automática-controlada) (Luyten et al., 2020). En definitiva, son conceptos que se solapan entre sí, por lo que muchos autores los utilizan indistintamente, a pesar de que el concepto de mentalización tiene sus bases en la teoría del apego y de la mentalización, mientras que el término de ToM nace del campo de la neurociencia.

A continuación, se expone el modelo de Tomás-Labbé et al. (2019), quienes proponen un modelo integrador de la cognición social basado en los estudios de neurociencia, y que descompone la cognición social en tres procesos principales que interaccionan entre sí: *percepción social*, *ToM* (o *mentalización*) y *empatía* (ver Figura 2).

Figura 2

Modelo integrador de la cognición social de Tomás-Labbé et al. (2019)



Nota. Imagen obtenida de Tomás-Labbé et al. (2019).

Este enfoque integrador trata de explicar cómo los seres humanos procesan las señales sociales, las interpretan, y después generan respuestas conductuales y emocionales basadas en esas interpretaciones.

A continuación, se describen con más detalles cada uno de los tres componentes de la cognición social descritos en este modelo integrador.

3.1.1. Percepción social

Se entiende percepción social como la *capacidad de percibir los estados mentales de otros basándose en señales del comportamiento (voces, caras, posturas corporales, etc.)* (Yang et al., 2015).

Desde una perspectiva evolutiva, la percepción social es una habilidad adaptativa que comienza a desarrollarse desde las primeras etapas de la vida. Los seres humanos nacen con una predisposición a orientarse hacia señales sociales. Por ejemplo, los recién nacidos muestran una preferencia por las caras humanas y, específicamente, por los ojos. Esta tendencia innata es fundamental para la interacción con los cuidadores y el establecimiento de vínculos tempranos que son cruciales para la supervivencia (Altares, 2008; Dalmaso et al., 2020; Morton y Johnson, 1991).

A los tres meses de edad, los bebés ya son capaces de reconocer el rostro y la voz de su madre, mostrando que las primeras señales sociales que procesan están relacionadas con el reconocimiento de figuras de apego clave (Johnson et al., 1991; Kurzweil, 1988; Valenza et al., 1996). Esta capacidad evoluciona progresivamente, permitiendo que los niños pequeños respondan de manera más compleja a señales sociales, lo que facilita el desarrollo de habilidades sociales y emocionales más sofisticadas a lo largo de la infancia.

A lo largo de la edad adulta, la percepción social se vuelve más sofisticada, lo que permite a los adultos interpretar señales sociales sutiles con mayor precisión. Esta habilidad es fundamental para la regulación emocional en situaciones interpersonales (Reeck et al., 2016). Por ejemplo, identificar correctamente el estado emocional del otro a través de su lenguaje corporal, la expresión facial o el tono de voz permite responder de manera más apropiada y ajustada al contexto.

Un déficit en la percepción social puede manifestarse como la incapacidad para identificar correctamente las emociones en los rostros de los demás, o en la interpretación de señales kinésicas o del tono de voz. Por ejemplo, confundir una señal de rechazo con una de neutralidad o indiferencia. Como consecuencia, la persona tendría dificultades a la hora de responder de manera adecuada a las situaciones sociales e interpretar las intenciones,

emociones y pensamientos de los demás, lo que lleva a respuestas inapropiadas o desadaptativas en la interacción social (Tomás-Labbé et al., 2019).

3.1.2. Teoría de la Mente

El término Teoría de la Mente (*Theory of Mind*; ToM) se refiere a la capacidad de comprender y atribuir estados mentales a los demás, lo que incluye la inferencia de pensamientos, creencias, emociones e intenciones. Esta habilidad no solo permite a las personas comprender lo que sucede en la mente de los demás, sino que también les ayuda a predecir comportamientos y a interactuar de manera más efectiva en diversas situaciones sociales (de la Higuera et al., 2023; Frith y Frith, 2006). Aunque los primeros trabajos sobre el estudio de la ToM fueron realizados con chimpancés, la comprensión de la ToM en humanos ha evolucionado considerablemente, incorporando múltiples enfoques y aumentando su complejidad a lo largo del tiempo (Brüne y Brüne-Cohrs, 2006).

El término «Teoría de la Mente» fue acuñado por Premack y Woodruff (1978), quienes investigaron la presencia de habilidades de ToM en primates. Desde entonces, Simon Baron-Cohen ha sido un referente en este campo, especialmente con su trabajo sobre las dificultades de la ToM en niños y adultos con TEA -ej. Baron-Cohen et al. (1985); Baron-Cohen et al. (1997); Baron-Cohen (1989); Baron-Cohen y Klin (2006)-.

Inicialmente, Premack y Woodruff (1978) definieron la ToM como la *capacidad de imputar estados mentales tanto a uno mismo como a los demás*. Esto implica suponer que otros individuos tienen sus propias creencias, emociones y objetivos. En definiciones más recientes, Zagarra-Valdivia y Chino-Vilca (2017) han ampliado esta conceptualización, señalando que la ToM implica la habilidad de inferir estados mentales ajenos, diferenciarlos de los propios (diferenciación subjetiva), distinguir entre diferentes estados mentales, y utilizar esta información para anticipar comportamientos y adaptar acciones en función del contexto social.

Posteriormente, distintos autores han propuesto términos alternativos para describir este fenómeno, como «lectura de mente», «mentalización» o «función reflexiva» (Allen et al., 2008; Baron-Cohen et al., 1997; Fonagy et al., 1995; Whiten, 1991).

A pesar de que los conceptos de cognición social y ToM (o mentalización) parecen muy similares, la ToM sería un componente dentro de la cognición social -el componente principal y más importante según autores como Isaksson et al. (2021)-. Algunos autores

utilizan estos conceptos -cognición social, mentalización y ToM- indistintamente como un mismo concepto (Dziobek et al., 2006; Preißler et al., 2010). Sin embargo, la cognición social abarca un espectro más amplio que incluye tanto aspectos sociales como cognitivos en la representación del mundo en las mentes de las personas. Ambos conceptos se refieren a las inferencias que permiten informar sobre los estados mentales propios y ajenos, así como comprender que estas representaciones no siempre se alinean con la realidad (Zagarra-Valdivia y Chino-Vilca, 2017).

La ToM se desarrolla a través de diferentes niveles de complejidad, comenzando en la infancia. Desde el desarrollo temprano, se pueden observar indicios que anticipan la adquisición de habilidades de ToM. Por ejemplo, se ha documentado que los niños de entre 14 y 18 meses, en condiciones de desarrollo normal, utilizan gestos protodeclarativos para comunicar sus intenciones al otro (Premack y Woodruff, 1978; Rodrigo et al., 2006).

Posteriormente, aparecen las creencias de primer orden (*“lo que la otra persona piensa”*), que se desarrollan en torno a los 4 a 5 años en niños de desarrollo normal. Posteriormente, entre los 6 y 7 años, surgen las creencias de segundo orden (*“lo que una persona piensa que piensa la otra persona”*), así como la capacidad de interpretar metáforas e ironías (Perner y Wimmer, 1985; Wimmer y Perner, 1983).

El estudio de estas primeras manifestaciones de ToM en niños se extendió a la población adulta, estudiando los distintos niveles de complejidad que implican funciones meta-cognitivas superiores. Surge entonces la distinción entre ToM implícita y explícita.

Según Apperly y Butterfill (2009), las habilidades de ToM operan bajo demandas opuestas de procesamiento eficiente y flexible. La ToM implícita, que se desarrolla en etapas tempranas, permite inferir rápidamente estados mentales de forma automática y sin conciencia, como, por ejemplo, a través de movimientos oculares. En contraste, la ToM explícita requiere un procesamiento consciente y deliberado, siendo más susceptible a interferencias de otras funciones ejecutivas.

Inicialmente, el estudio de la ToM se centró casi exclusivamente en los aspectos cognitivos, como la inferencia de pensamientos y creencias. Sin embargo, con el tiempo, fue desarrollándose el interés por el estudio de los aspectos emocionales de la ToM, que implican la capacidad de inferir y reflexionar sobre las emociones propias y ajenas. Este componente afectivo de la ToM está estrechamente relacionado con la empatía y es esencial para la regulación emocional en contextos sociales.

3.1.3. Empatía

El modelo de Tomás-Labbé et al. (2019) sitúa la empatía como el último componente clave dentro de la cognición social. El término *empatía* tiene sus raíces en el griego *Παθεῖν* (*epathón*), que significa «sentir», junto con el prefijo *εν*, que se traduce como «dentro».

Theodor Lipps (1909) introdujo por primera vez el concepto de empatía en la psicología para referirse a la capacidad de experimentar en uno mismo los estados emocionales de otra persona, mediante la observación y la imaginación. Este proceso nos permite “ponernos en el lugar del otro”, comprendiendo sus emociones desde una perspectiva interna.

La empatía es una habilidad esencial para la interacción social adecuada y efectiva, ya que facilita la comprensión del discurso y el comportamiento ajeno. Sin embargo, entender los pensamientos o creencias de los demás no es suficiente. La simple comprensión de las creencias de una persona no garantiza la capacidad para captar sus emociones; del mismo modo, comprender las emociones no necesariamente implica experimentar empatía. La empatía no se limita al simple entendimiento, si no que actúa como un puente que conecta el conocimiento de los pensamientos y emociones ajenos con la capacidad de experimentar y reaccionar de manera genuina, cuidadosa y compasiva (Dvash y Shamay-Tsoory, 2014).

Es importante distinguir la empatía de la simpatía. Mientras que la empatía implica sentir una emoción compartida con la otra persona, la simpatía consiste en sentir preocupación o compasión, sin necesidad de experimentar el mismo estado emocional. Por ejemplo, empatizar con una persona triste significa sentir tristeza junto a ella, mientras que simpatizar con su tristeza podría manifestarse como preocupación o apoyo, sin necesariamente compartir esa tristeza de forma directa (Rugieri, 2013).

Al igual que ocurre con la ToM, la empatía se compone de un componente cognitivo y otro afectivo. El componente cognitivo de la empatía se relaciona con la capacidad de tomar la perspectiva del otro; es decir, imaginar cómo la persona se siente en una situación específica. Por su parte, el componente afectivo se refiere a la participación emocional vicaria, es decir, a la experiencia emocional que se activa al observar las emociones de otra persona, lo que permite resonar con su estado emocional (Smith, 2006).

3.2. Marcadores biológicos de la cognición social

El concepto de «cerebro social» fue propuesto por Brothers (1990) para describir un conjunto de regiones cerebrales implicadas en aspectos de la cognición social. Entre estas estructuras clave se encuentran la amígdala, el córtex orbitofrontal y el córtex temporal.

Las investigaciones iniciales que dieron origen a esta teoría provienen, en gran medida, de estudios con primates. Por ejemplo, se ha observado que cuando los monos sufren lesiones en la amígdala, muestran un comportamiento de aislamiento social (Kling y Brothers, 1992). Asimismo, las lesiones en el córtex orbitofrontal también alteran significativamente su comportamiento social, generando disfunciones en sus interacciones (Raleigh y Steklis, 1981). Además, investigaciones sobre las neuronas en el surco temporal superior revelaron que estas responden a características faciales como la expresión y la dirección de la mirada, elementos esenciales para la interacción social (Perrett et al., 1992).

El avance en las técnicas de neuroimagen ha permitido extender el estudio del cerebro social a los seres humanos, identificando otras regiones implicadas en la cognición social. Entre ellas se encuentran el córtex prefrontal medial, el córtex prefrontal dorsomedial y el córtex paracingulado adyacente, que se activan en situaciones en las que se requiere pensar en los estados mentales de los demás (Feng et al., 2021).

Además, el descubrimiento del sistema de "neuronas espejo" en monos y humanos, que fue descrito por Rizzolatti y Craighero (2004), ha sido clave para el funcionamiento de procesos como la imitación social, la empatía y la ToM. Concretamente, parece haber una activación común en el giro frontal inferior, la corteza parietal inferior, el giro fusiforme, el surco temporal superior y la amígdala en tareas de imitación, empatía y ToM (Schmidt et al., 2021).

En esta línea, el meta-análisis de Schurz et al. (2021) muestra que los procesos de empatía y ToM se encuentran interconectados en una estructura jerárquica en el cerebro, con tres niveles de procesamiento: 1) procesos predominantemente cognitivos; 2) procesos predominantemente afectivos; y 3) procesos combinados, que activan tanto funciones cognitivas como afectivas en paralelo. Además, encontraron que estas funciones siguen un gradiente estructural en el cerebro, lo que sugiere que la cognición social no está fragmentada, sino organizada en un continuo funcional.

En este sentido, cuando se aborda la diferenciación entre la ToM cognitiva y afectiva, los estudios sugieren que, si bien están relacionadas, estas dimensiones son en cierta medida dissociables y dependen de sustratos neuroanatómicos distintos (Shamay-Tsoory y Aharon-Peretz, 2007). Aunque ambas dimensiones requieren del adecuado funcionamiento de la corteza prefrontal, la corteza temporal lateral y el cíngulo posterior, los fallos en la ToM afectiva han sido asociada al córtex orbitofrontal y a la amígdala, regiones vinculadas con el procesamiento emocional. Por su parte, los fallos en la ToM cognitiva se han relacionado con la unión temporoparietal y el giro temporal superior, implicadas en el razonamiento abstracto (Arioli et al., 2021).

Además, el estrés influye en la percepción del entorno social, la toma de decisiones y las interacciones sociales, modificando la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el sistema simpático-adrenal medular. En este sentido, el cortisol afecta la función de la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, impactando la memoria y la toma de decisiones. Por otro lado, la activación del sistema simpático modula respuestas emocionales y agresivas.

A nivel de hormonal, la testosterona se ha asociado con un peor rendimiento en tareas de cognición social (Grainger et al., 2021), mientras que la oxitocina parece ser crucial para favorecer diversos aspectos de la cognición social. Este punto será revisado más adelante en el apartado 5.2. sobre el papel de la oxitocina en la cognición social.

3.3. Cognición social en el TLP

3.3.1. Instrumentos de evaluación

Los instrumentos utilizados para el estudio de la cognición social en personas con TLP son muy heterogéneos. Por un lado, encontramos instrumentos que evalúan dominios aislados de la cognición social (la percepción de señales sociales, la ToM y la empatía) de forma aislada. Por otro lado, instrumentos más completos como la *Película para la Evaluación de la Cognición Social (Movie for Assessment of Social Cognition; MASC; Dziobek et al., 2006)*, diseñada para la evaluación de la cognición social como constructo unitario.

El estudio de la percepción social en personas con TLP se ha centrado en el reconocimiento facial de emociones, siendo el *Pictures of Facial Affect Test (POFA)* de Ekman y Friesen (1976) el instrumento más utilizado en investigación con personas con TLP. El POFA consiste en la presentación aleatoria de 110 fotografías de rostros humanos a través de una

pantalla de ordenador, y el participante debe elegir qué emoción se expresa en cada una de ellas. Las alternativas de respuesta son las seis emociones básicas: alegría, tristeza, enfado, asco, miedo y sorpresa. Otras medidas de reconocimiento facial de emociones ampliamente utilizadas en TLP son las imágenes del conjunto de datos NimStim-Face de Tottenham et al. (2009). Se trata de 672 fotografías realizadas sobre 43 actores profesionales (hombres y mujeres de diferentes etnias) que simulan la expresión de ocho expresiones emocionales (neutral, enojado, disgustado, sorpresa, triste, tranquilo, feliz y asustado). Todas las imágenes han sido validadas y estandarizadas, siendo su uso ampliamente utilizado en investigación con técnicas de neuroimagen.

En cuanto a la evaluación de ToM, un instrumento ampliamente utilizado en TLP es el *Test de la Mirada* (*Reading the Mind in the Eyes Test*; RMET) de Baron-Cohen (2001). Consiste en un instrumento que evalúa la capacidad de identificar (decodificar) estados mentales (*ToM-decoding*) de otras personas a través de la mirada -inferir las creencias o intenciones de la persona a partir de su mirada-. Consiste en la proyección de 36 fotografías de personas (hombres y mujeres) que expresan estados mentales (ej. abstraído, serio, avergonzado, preocupado, irritado, reflexivo, etc.) a través de la mirada. Para cada imagen hay cuatro opciones de respuesta, y solo hay una respuesta correcta para definir lo que la persona de la imagen está sintiendo o pensando (Baron-Cohen, 2001; de la Higuera et al., 2023) (ver Figura 3).

Figura 3

Ejemplo de ítem del RMET



Nota. Ítem obtenido del cuestionario oficial “Test de la Mirada” de Baron-Cohen (2001) en su validación española.

Las opciones de respuesta para este ítem serían:

- a) Juguetón. (Respuesta correcta).
- b) Reconfortante.
- c) Irritado.
- d) Aburrido.

Existen diferentes formas de corregir el RMET. Algunos autores utilizan la puntuación total (sumatorio de respuestas correctas), otros evalúan también el tiempo de respuesta (lo que tarda la persona en elegir el estado mental que representa las fotografías), y otros autores han optado por evaluar por separado la identificación de los estados mentales de valencia positiva, negativa y neutra.

Otro tipo de instrumentos son aquellos que evalúan el razonamiento de la ToM o toma de perspectivas (*ToM-reasoning*). Para ello, históricamente se han utilizado las tareas de falsas creencias para la evaluación de la ToM -creencias de primer y segundo orden- en niños con TEA. Estas tareas de falsas creencias son tareas de razonamiento ToM muy simples para el estudio de la ToM en personas con TLP, y presentan una muy baja validez ecológica (Roepke et al., 2013). Subiendo el nivel de complejidad, el *Test de las Historias de Happé* (Happé, 1994) consiste en la correcta interpretación de historias que implican habilidades cognitivas de ToM. Las historias incluyen situaciones que implican mentiras, mentiras piadosas, bromas, ficción, malentendidos, persuasión, apariencia/realidad, metáfora, sarcasmo, olvido, doble engaño y emociones contrarias (de la Higuera et al., 2023).

Sin embargo, las pruebas de razonamiento de estados mentales más utilizadas en personas con TLP son el *Test de las Meteduras de Patas* (*Faux-Pas Test*; Stone et al., 1998) y el *Cuestionario de Función Reflexiva* (*Reflective Functioning Questionnaire*; RFQ; Fonagy et al. 2016) (Bora, 2021).

El Test de las Meteduras de pata consta de 10 historias en las que un personaje comete una «metedura de pata» o un «*faux-pas*», es decir, un error desafortunado en una situación de interacción social. Esta tarea heteroaplicada fue diseñada para evaluar tanto la ToM cognitiva (comprender que puede haber una discrepancia entre el estado de conocimiento del hablante y el del oyente), como la ToM afectiva (comprender el impacto emocional que puede tener el oyente). Para cada historia el evaluador pregunta por la identificación de un *faux-pas* (“¿alguien ha dicho algo que no debería haber dicho o algo inapropiado?”), la capacidad para representar los estados mentales de las personas afectadas por la metedura de pata y las normas sociales implicadas (“¿por qué no debería haberlo dicho o por qué ha sido inapropiado?”, “¿cómo crees que se ha sentido X después de lo que le ha dicho Y?”) y las intenciones de la persona que ha cometido la metedura de pata (“¿por qué crees que lo hizo?”) (Stone et al., 1998).

Por otro lado, el RFQ se trata de un cuestionario autoinformado, con dos subescalas que evalúan la certeza (RFQ-C) y la incertidumbre (RFQ-U) sobre los estados mentales de uno mismo y de los demás (Fonagy et al. 2016).

En cuanto a la empatía, los estudios en personas con TLP se han realizado mayoritariamente mediante el *Índice de Reactividad Interpersonal (Interpersonal Reactivity Index; IRI; Davis, 1989)*. El IRI es un instrumento autoaplicado que ofrece una medida multidimensional de la empatía. Consta de cuatro subescalas, dos de las cuales constituyen medidas de empatía cognitiva (la escala de *Toma de Perspectivas* y la escala de *Fantasía*) y otras dos de empatía afectiva (la escala de *Preocupación Empática* y la escala de *Angustia Personal*). La escala de *Toma de Perspectivas* valora los intentos espontáneos de adoptar las perspectivas de otras personas y ver las cosas desde su punto de vista. La escala de *Fantasía* mide la tendencia a identificarse con los personajes de las películas, novelas, obras teatrales y otras situaciones ficticias. La escala de *Preocupación Empática* pregunta acerca de los sentimientos de simpatía, compasión y preocupación por los demás. Por último, la escala de *Angustia Personal* mide los sentimientos personales de ansiedad y malestar que se producen al observar las experiencias negativas de los demás.

La mayoría de los instrumentos mencionados anteriormente abordan únicamente una de las múltiples dimensiones de la cognición social, como la percepción de emociones faciales, el reconocimiento o razonamiento de los estados mentales, o la empatía. Para abordar estas limitaciones, Dziobek et al. (2006) crearon la *Película para la Evaluación de la Cognición Social (Movie for the Assessment of Social Cognition; MASC)*. La MASC consiste en un video de 15 minutos que muestra una interacción social entre cuatro personajes, donde el evaluado debe inferir los estados mentales de los personajes. Este instrumento tiene una alta validez ecológica, ya que busca integrar distintos elementos, como la expresión facial, la mirada, el lenguaje corporal, y la comprensión de aspectos pragmáticos del lenguaje, como la ironía o el sarcasmo, así como la interpretación del contexto. La prueba está compuesta por 48 preguntas, de las cuales 42 tienen contenido mentalista y seis son preguntas de control. Además, la MASC permite distinguir entre una adecuada mentalización (o ToM) y tres tipos de errores de mentalización: 1) hipermetalización (atribuir un estado mental cuando no hay justificación para ello); 2) hipometalización (atribución incorrecta de un estado mental presente); y 3) ausencia total de mentalización (realizar atribuciones de causalidad física a estados mentales). La alta complejidad y validez ecológica de este instrumento lo convierte, según algunos autores,

en el instrumento más adecuado en la actualidad para la evaluación de la cognición social en personas con TLP (de la Higuera et al., 2023; Németh et al., 2018).

3.3.2. Evidencias de una cognición social alterada en el TLP

Roepke et al. (2013) proponen un modelo explicativo según el cual las dificultades interpersonales características de este trastorno podrían explicarse debido a un déficit en cognición social, dando lugar a su vez a otros síntomas característicos del trastorno, como la impulsividad y la inestabilidad emocional.

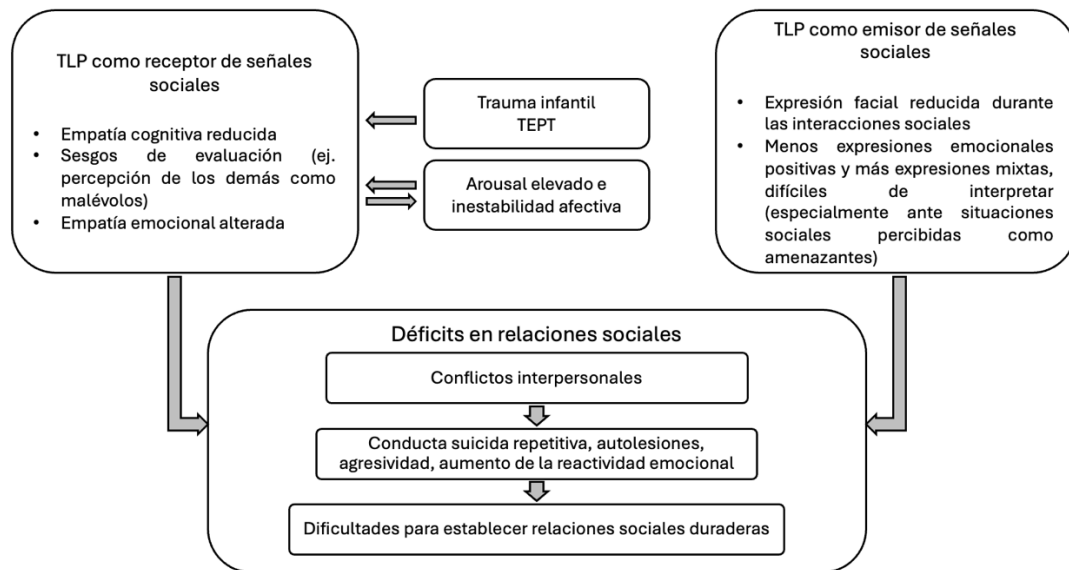
Según este modelo, las personas con TLP muestran una tendencia a malinterpretar las intenciones de los demás de forma negativa o incluso maliciosa (sesgo en la atribución de estados mentales). Esto, junto con las alteraciones en la empatía (sobrecarga emocional) se traduce en un comportamiento defensivo y en relaciones conflictivas que aumenta su vulnerabilidad emocional y puede contribuir a su inestabilidad afectiva.

Por otro lado, además de ser receptores de señales sociales, las personas con TLP también emiten señales sociales que pueden ser confusas o difíciles de interpretar para los demás, ya que tienden a mostrar expresiones faciales mixtas o contradictorias (Staebler et al., 2011), especialmente en situaciones emocionales intensas, lo cual puede dificultar la interpretación de sus emociones por parte de otros y contribuir a los problemas interpersonales característicos del TLP.

Además, Roepke et al. (2013) se basan en los resultados del estudio de Preißler et al. (2010) para afirmar que los antecedentes de abuso o negligencia en la infancia en personas con TLP, particularmente el abuso sexual, se asocian con una mayor dificultad para atribuir con precisión los estados mentales de los demás. Según el modelo de Roepke et al. (2013), este impacto negativo del trauma en la cognición social puede empeorar las respuestas emocionales y aumentar los problemas de empatía, especialmente en aquellas personas que también presentan síntomas de trastorno por estrés post-traumático (TEPT) (ver Figura 4).

Figura 4.

Modelo de cognición social alterada en TLP de Roepke et al. (2013)



Nota. Figura traducida obtenida del artículo de Roepke et al. (2013).

Al revisar la evidencia disponible sobre estas alteraciones en la cognición social en TLP, el meta-análisis de Daros et al. (2013), analizó resultados de diferentes estudios de reconocimiento facial de emociones, recogiendo una muestra total de 266 personas con diagnóstico de TLP y 255 controles. Se concluyó que los pacientes con TLP tienen un rendimiento inferior en tareas de reconocimiento facial para emociones de valencia neutra. Esto implica que las personas con TLP tienden a atribuir emociones a expresiones faciales que los sujetos controles identificarían como neutras, lo que podría interpretarse como una “sobreidentificación” de emociones. Sin embargo, no se observaron diferencias en las emociones de valencia positiva o negativa. Otros estudios encontraron un sesgo de negatividad en el reconocimiento emocional (Wagner y Linehan, 1999) y una tendencia a percibir la ira (Domes et al., 2008). Estos resultados podrían reflejar la anticipación de las personas con TLP al rechazo o a la amenaza social, en línea con su tendencia a percibir su entorno y a los demás como peligrosos (Pretzer et al., 1990), como se indica en el modelo de Roepke et al. (2013). Sin embargo, aún queda por clarificar si los pacientes con TLP presentan un umbral de detección alterado o si hay diferencias en la precisión del etiquetado de emociones específicas (Domes et al., 2009).

En cuanto a las tareas de decodificación o identificación de estados mentales (como el RMET), algunos estudios han obtenido un mejor rendimiento en TLP frente a controles (Fertuck et al., 2009; Frick et al., 2012), otros declaran un peor rendimiento en personas con TLP (Anupama et al., 2018; Kiliç et al., 2020; Van Heel et al., 2019; Zegarra-Valdivia y

Chino-Vilca, 2019), y otros no encontraron diferencias significativas (Baez et al., 2015; Berenson et al., 2018; Duque-Alarcón et al., 2019; Németh et al., 2020; Preißler et al., 2010; Quek et al., 2019; Schilling et al., 2012). En definitiva, los estudios sobre decodificación de estados mentales mediante tareas de imágenes estáticas muestran resultados contradictorios, y el déficit no parece evidente.

Además, no hay consenso respecto a qué tipo de valencia emocional presenta mayores dificultades. Algunos estudios indican que los pacientes con TLP tienen más dificultades para identificar miradas de valencia positiva y neutra (Anupama et al., 2018; Petersen et al., 2016; Unoka et al., 2015), mientras que otros encuentran problemas en las miradas de valencia negativa y positiva (Van Heel et al., 2019) o únicamente en las miradas de valencia neutra (Kılıç et al., 2020).

Es importante mencionar que muchos de estos estudios sobre la decodificación de estados mentales en personas con TLP tienen importantes limitaciones en el tamaño muestral, con muchos de ellos contando con menos de 30 participantes por grupo. Por tanto, los resultados deben tomarse con cautela.

Cabe destacar que estos instrumentos para la decodificación de estados mentales son instrumentos de evaluación autoinformada estáticos. Es decir, a las personas evaluadas se les presenta una serie de imágenes de rostros y deben elegir entre diferentes opciones de respuesta cuál es el estado mental que mejor se ajusta a cada imagen. Estos instrumentos fueron diseñados para estudiar la ToM en niños con TEA. Es razonable suponer que las alteraciones en la ToM en personas con TLP pueden ser menos evidentes que las que presentan los niños con TEA. Por ello, serían más interesantes aquellos instrumentos que integren diversos estímulos visuales y prosódicos, y que sean lo más ecológicamente similares a situaciones sociales reales. En este sentido, en el estudio de Minzenberg et al. (2006), no se encontraron diferencias en el reconocimiento de expresiones faciales estáticas de emociones básicas; sin embargo, el grupo con TLP mostró un deterioro en el reconocimiento de emociones cuando se evaluaron expresiones faciales y prosódicas combinadas.

En cuanto a las pruebas de razonamiento de ToM, los resultados de los estudios también son dispares, y parecen depender de la complejidad de la prueba utilizada.

Empezando por las tareas más simples, Anupama et al. (2018) no encontraron alteraciones en las creencias de primer y segundo orden. Sin embargo, como ya se comentaba

previamente, estas tareas de falsas creencias son tareas de razonamiento de estados mentales muy simples diseñadas generalmente en el contexto de la investigación con niños con TEA, y presentan una muy baja validez ecológica (de la Higuera et al., 2023). Subiendo el nivel de complejidad, Arntz et al. (2009) tampoco encontraron diferencias para el *Test de las Historias de Happé* (diseñado para población TEA adulta y adolescente). Sin embargo, Hillmann et al. (2020) sí encontraron un peor rendimiento en ToM cognitiva y un mayor tiempo de respuesta en ToM afectiva en personas con TLP utilizando una prueba para la evaluación de falsas creencias mediante historias contadas a través de dibujos. Cabe destacar que el estudio de Hillmann et al. (2020) tenía un tamaño muestral mucho mayor (n grupo TLP = 80; n grupo control = 41) que los estudios de Anupama et al. (2018) (n grupo TLP = 20, n grupo control = 20) y Arntz et al. (2009) (n grupo TLP = 16, n grupo control = 28).

Por otro lado, gran parte de los estudios con personas con TLP, hablan de un peor rendimiento en la tarea *Faux-Pas* frente a controles, tanto para las preguntas sobre estados mentales cognitivos como para las preguntas sobre estados mentales afectivos (Baez et al., 2015; Németh et al., 2020; Petersen et al., 2016; Pluta et al., 2018). Sin embargo, otros autores solo encontraron alteraciones en las preguntas de ToM cognitiva (Harari et al., 2010), y otros estudios no mostraron diferencias con los controles para ninguno de los dominios (Anupama et al., 2018; Yeh et al., 2017).

En cuanto a la función reflexiva, las escalas del RFQ han sido asociadas al diagnóstico de TLP (Fonagy et al., 2016), y los resultados parecen ser más claros y consistentes, ya que diversos estudios han confirmado una peor mentalización en personas con TLP utilizando esta tarea (Badoud et al., 2018; Morandotti et al., 2018; Perroud et al., 2017).

En términos de empatía, la gran mayoría de estudios encontraron mayores puntuaciones en la escala de *Angustia Personal* del IRI (Dziobek et al., 2011; Flasbeck et al., 2017; Flasbeck et al., 2019; New et al., 2012). Es decir, parece que los sentimientos personales de ansiedad y malestar que se producen al observar las experiencias negativas de los demás son más intensas en las personas con TLP. Además, estos niveles más elevados de angustia personal ante la adversidad del otro se relacionaron con la presencia de eventos traumáticos en la infancia (Flasbeck et al., 2019). En cuanto a la *Preocupación Empática* y la *Toma de Perspectivas*, los estudios muestran resultados contradictorios (Dziobek et al., 2011; Flasbeck et al., 2017; Flasbeck et al., 2019; Guttman y Laporte, 2000; New et al., 2012). Sin embargo, parece haber un consenso en que la escala de *Fantasía* no se

encuentra alterada en las personas con TLP (Dziobek et al., 2011; Guttman y Laporte, 2000; Flasbeck et al., 2017; Flasbeck et al., 2019; New et al., 2012).

Por último, son escasos los estudios disponibles actualmente sobre el rendimiento de las personas con TLP en tareas complejas que integran diversos componentes de la cognición social de forma dinámica mediante un instrumento de alta validez ecológica, como es el caso de la MASC.

En los estudios realizados con la MASC se han hallado diferencias frente a controles para la identificación de emociones, pensamientos e intenciones, tanto como para pacientes (Ortega-Díaz et al. 2020; Preißler et al., 2010) como para familiares de primer grado (Ortega-Díaz et al. 2020). Esto sugiere la posibilidad de que las alteraciones en la cognición social sean un marcador endofenotípico. En cuanto al estilo de errores de mentalización, en general se habla de un déficit caracterizado por errores de hipermentalización (Andreou et al., 2015; Normann-Eide et al., 2020; Quek et al., 2019; Somma et al., 2019). Sin embargo, nos encontramos con importantes limitaciones al respecto, y es que muchos de estos estudios han sido realizados con población adolescente que presenta rasgos de personalidad límite (Quek et al., 2019; Somma et al., 2019). Además, se han encontrado también asociaciones entre un peor rendimiento en la tarea MASC y el trauma infantil (Duque-Alarcón et al., 2019), así como con la sintomatología postraumática y los traumas de naturaleza sexual (Preißler et al., 2010) en estudios realizados con personas con diagnóstico de TLP.

En resumen, la literatura científica actual apunta hacia una sobreidentificación de emociones faciales, así como un déficit en tareas de razonamiento del estado mental cognitivo y afectivo, y una mayor angustia personal (empatía afectiva) ante las adversidades del otro. El uso de herramientas con alta validez ecológica y contextual como la MASC sugiere que podría haber una sobreatribución de estados mentales en estos pacientes (es decir, una hipermentalización), aunque hay limitaciones en el tamaño y las características de las muestras, siendo la mayoría de los estudios realizados en población adolescente o con rasgos límites. En la Tabla 11 se muestra un resumen de evidencias.

Tabla 11*Resumen de evidencias sobre cognición social alterada en TLP*

Dominio	Principales hallazgos	Limitaciones
Reconocimiento facial de emociones	Sobre-identificación de expresiones emocionales en imágenes faciales que los controles identifican como neutras. Sesgo de negatividad.	Estudios con muestras pequeñas. No se sabe si el déficit es por alteración del umbral de detección o precisión en etiquetado de emociones. No se ha clarificado si el sesgo de negatividad es un rasgo generalizado o depende del contexto.
Decodificación de estados mentales (RMET)	Resultados contradictorios.	Tareas con imágenes estáticas tienen baja validez ecológica. Se necesitan estudios con estímulos dinámicos.
Tareas de razonamiento de ToM	Resultados dispares según complejidad de la tarea: sin alteraciones en creencias de primer y segundo orden, o en Historias de Happé. Aparentemente peor rendimiento en ToM cognitiva y afectiva en el Faux-Pas, pero resultados inconsistentes. Peor rendimiento en función reflexiva.	Las tareas simples tienen baja validez ecológica. Se necesitan tareas más complejas y representativas de la vida real.
Empatía	Mayor angustia personal percibida (empatía afectiva), pero resultados dispares para empatía cognitiva.	
Cognición social como constructo unitario (MASC)	En general parece haber una tendencia a una hipermentalización.	Muestra limitada en estudios previos, la mayoría con adolescentes con rasgos de TLP. Se necesita más investigación en adultos que cumplan criterios diagnósticos de TLP.

Nota. RMET: *Reading th Mind in the Eyes Test*; ToM: *Theory of Mind*; MASC: *Movie for Assessment of Social Cognition*.

4. Conducta autolítica

4.1. Conceptualización

El término suicidio, desde una perspectiva etimológica, proviene del latín *sui* (uno mismo) y *caedes* (muerte o asesinato), lo que literalmente se traduciría como "matarse a sí mismo" (García de Diego, 1950). El suicidio es un fenómeno multifactorial que implica ejecutar conductas para poner fin conscientemente a la propia vida.

Según la Asociación Americana de Psiquiatría (APA, 2023), el suicidio se define como una muerte autoinducida en la que existe evidencia (ya sea explícita o implícita a partir del comportamiento o las circunstancias) de que la persona tenía la intención de morir.

Por otro lado, el concepto de conducta suicida abarca cualquier comportamiento autolesivo que se lleva a cabo con al menos una intención parcial de morir, independientemente de si el resultado es la muerte o una lesión no fatal. Por ejemplo, un intento de suicidio puede no resultar en daño físico, pero sigue implicando la voluntad de acabar con la propia vida (APA, 2023).

Otro fenómeno estrechamente relacionado con la conducta suicida son las autolesiones no suicidas (ANS), entendidas como aquellos actos de agresión hacia uno mismo que se realizan sin intencionalidad de morir (Cornette, 2008). La conducta suicida y las ANS suelen concurrir con frecuencia, aunque la prevalencia de las ANS es mayor (Hamza et al., 2012).

Aunque la conducta suicida y las ANS pueden parecer similares en algunos aspectos, son fenómenos distintos y su relación es compleja. La conducta suicida abarca cualquier acción que tiene como objetivo poner fin a la propia vida, ya sea a través de un intento o reintento de suicidio, la planificación de un acto suicida, o la manifestación de pensamientos o deseos relacionados con el suicidio (ideación suicida pasiva o activa). Sin embargo, las ANS consisten en actos deliberados de daño físico a uno mismo sin la intención de provocar la muerte (Hamza et al., 2012), siendo los cortes (70-90%), golpes (21-44%) y quemaduras (15-35%) los métodos más frecuentes (Nock, 2009).

Para una mayor clarificación, se presenta a continuación la Tabla 12 con las distintas definiciones de conductas autolíticas obtenidas de Turecki y Brent, (2016):

Tabla 12*Definiciones de conductas autolíticas*

Definición	Comentarios
Suicidio: un acto autolesivo mortal con alguna evidencia de intención de morir	
Intento de suicidio: un comportamiento potencialmente autolesivo asociado con al menos cierta intención de morir	Algunos jóvenes que intentan suicidarse informan de que su motivación principal no es morir, expresando otros motivos como escapar de una situación intolerable o expresar hostilidad. Sin embargo, muchos reconocen la posibilidad de que su comportamiento podría haberles llevado a la muerte. Los intentos de suicidio se caracterizan por un mayor deterioro funcional que la autolesión no suicida.
Ideación suicida activa: pensamientos sobre tomar medidas para acabar con la propia vida, incluyendo: identificar un método, tener un plan y/o tener la intención de actuar.	Una ideación suicida más específica, como tener una planificación o tener la intención de actuar, está asociada con un riesgo mucho mayor de un intento de suicidio dentro de los 12 meses.
Ideación suicida pasiva: pensamientos sobre la muerte o el deseo de estar muerto, sin ningún plan o intención.	
Autolesiones no suicidas: comportamiento autolesivo que se realizada sin intención de morir.	La autolesión no suicida y el intento de suicidio difieren en términos de motivación, transmisión familiar (presente solo en la conducta suicida, edad de inicio (más temprana en autolesiones no suicidas), psicopatología y deterioro funcional (mayor en intentos de suicidio). La autolesión no suicida suele consistir en cortes repetitivos, frotamientos, quemaduras o rascado de la piel. Las principales motivaciones incluyen aliviar la angustia, "sentir algo", inducir autocompasión, pedir la atención de los demás o escapar de una situación difícil.
Evento suicida: el inicio o empeoramiento de la ideación suicida, un intento de suicidio real o una derivación de emergencia por ideación o conducta suicidas.	Este criterio de valoración se utiliza con frecuencia en estudios farmacológicos. La inclusión de procedimientos de rescate dentro de esta categoría general se debe a que un paciente con ideación suicida que recibió una intervención de emergencia podría haber realizado un intento si no hubiera sido identificado y tratado a tiempo.
Actos preparatorios hacia una conducta autolítica inminente: se realiza una acción para prepararse para hacerse daño a sí mismo, pero los actos son detenidos por la propia persona o por otros.	
Autolesión deliberada: cualquier tipo de comportamiento autolesivo, incluyendo intentos de suicidio y autolesión no suicida	La combinación de intento de suicidio y autolesión no suicida en una única categoría refleja su alta comorbilidad, su diátesis compartida y el hecho de que la autolesión no suicida es un fuerte predictor de un eventual intento de suicidio.

Las conductas suicidas y las ANS representan importantes desafíos para la salud mental a nivel global, debido a su gravedad y creciente prevalencia en la población. Estas problemáticas no solo afectan profundamente a las personas que las experimentan, sino que también generan un impacto considerable en sus familias, comunidades y sistemas de salud. De hecho, la OMS ha declarado que el abordaje del suicidio debe considerarse como un “imperativo mundial”, subrayando la necesidad urgente de implementar medidas eficaces de prevención e intervención (Predescu y Sipos, 2023). En 2019, más de 720.000 personas fallecieron en el mundo a causa del suicidio, lo que lo convierte en una de las principales causas de muerte prevenible a nivel global (OMS, 2021). Además, el suicidio se ha convertido en una de las principales causas de muerte entre los jóvenes de 15 a 29 años, situándose como la tercera causa de defunción en este grupo de edad a nivel mundial.

A nivel nacional, la situación es igualmente alarmante. Concretamente, en España, la cifra alcanzó las 3.952 personas en 2023, siendo la causa de muerte externa más frecuente en varones, y superando en más del doble de las muertes ocasionadas por accidentes de tráfico (Instituto Nacional de Estadística; INE, 2024). En 2021, la cifra de muertes por suicidio alcanzó el máximo histórico en España, alcanzándose la cifra total de 4.116 muertes por suicidio, encontrándose un incremento de la mortalidad de un 4,1%. Esta situación ha puesto en evidencia la importancia de estrategias nacionales de prevención del suicidio, ya que se observa una tendencia creciente en los últimos años (ver tabla 13) (INE, 2024).

Tabla 13

Principales causas de muerte extremas en España. Seria 2019-2023

	2019	2020	2021	2022	2023
Caídas accidentales	3.297	3.605	3.655	3.788	4.158
Suicidio	3.671	3.941	4.003	4.227	4.116
Ahogamiento, sumersión y sofocación accidentales	3.248	2.913	3.504	4.108	3.692
Accidentes de tráfico	1.842	1.463	1.599	1.815	1.827

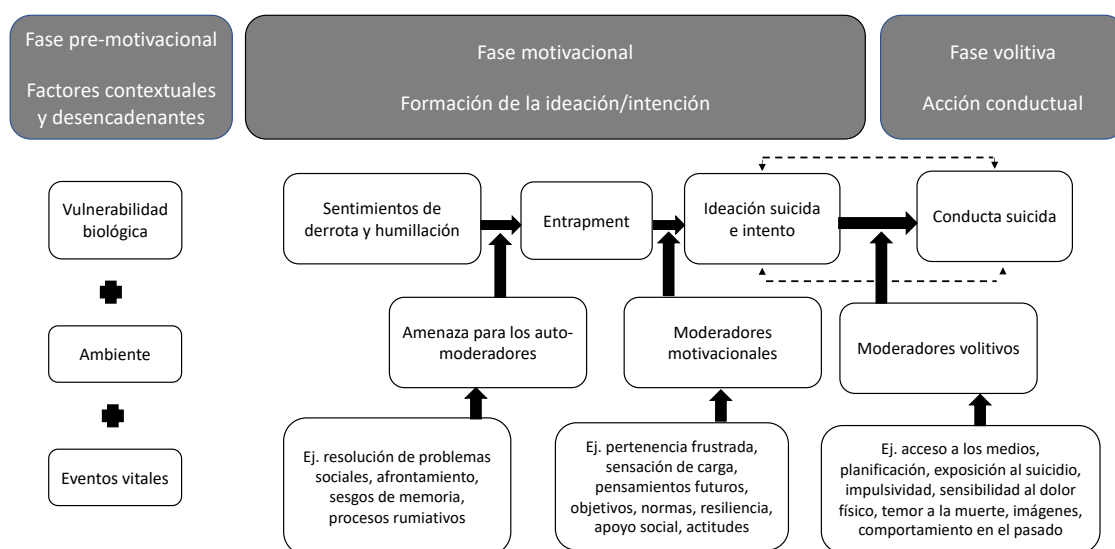
Por otro lado, se ha observado que las ANS son más frecuentes que los intentos de suicidio, y más frecuentes en mujeres -odds ratio femenino a masculino de 1.60- y en adolescentes, encontrándose una prevalencia a largo de la vida del 30% entre los adolescentes, del 13% entre los adultos más jóvenes y del 5% entre los adultos mayores (de la Torre-Luque et al., 2023a; Denton y Álvarez, 2024; Swannell et al., 2014). La prevalencia de las ANS ha

umentado en los últimos años, especialmente durante la época del COVID-19, en donde se estima un aumento del 10% entre los años 2020 y 2021. En muestras clínicas, la prevalencia se ha estimado entre el 37-50% (Zetterqvist et al., 2021).

El Modelo Motivacional-Volitivo Integrado (*Integrated Motivational-Volitional; IMV*) de O'Connor y Kirtley (2018) constituye un marco teórico contemporáneo que permite comprender los procesos que conducen a la ideación y conducta suicida, diferenciando claramente entre los factores que originan los pensamientos suicidas y aquellos que facilitan su conversión en actos. Para ello, presentan un modelo integral que busca explicar el comportamiento suicida a través de tres fases: pre-motivacional, motivacional y volitiva (ver Figura 5).

Figura 5

Modelo Motivacional-Volitivo Integrado de O'Connor y Kirtley (2018)



Nota. Figura traducida obtenida del artículo de O'Connor y Kirtley (2018).

La fase pre-motivacional abarca los factores de vulnerabilidad biológicos, psicológicos y sociales, así como los eventos vitales estresantes que sirven como contexto para el desarrollo de la ideación suicida, incluyendo características como el perfeccionismo, la adversidad temprana, o situaciones socioeconómicas desfavorables (O'Connor y Kirtley, 2018).

En la fase motivacional, cuando no se percibe una vía de escape, los sentimientos de derrota y humillación pueden derivar en una sensación de encierro (*entrapment*), que es el

predictor más inmediato de la ideación suicida. Esta transición puede verse influida por moderadores motivacionales tales como la percepción de carga hacia los demás, la falta de apoyo social o una visión negativa del futuro, mientras que factores protectores como la resiliencia o el sentido de pertenencia pueden amortiguar este proceso (O'Connor y Kirtley, 2018).

Posteriormente, en la fase volitiva, se identifican los factores que determinan si una persona pasa de pensar en el suicidio a intentar llevarlo a cabo, denominados moderadores volitivos, entre los que se incluyen el acceso a medios letales, la impulsividad, la exposición a conductas suicidas en otros, la planificación detallada, la tolerancia al dolor físico y la falta de miedo a la muerte (O'Connor y Kirtley, 2018).

Los autores de este modelo señalan que puede aplicarse también las ANS, ya que muchas veces comparten antecedentes emocionales como el sentimiento de derrota o el encierro psicológico, aunque con distintas intenciones detrás del acto (regulación emocional, castigo, escape, etc.) (O'Connor y Kirtley, 2018).

En cuanto a las motivaciones que subyacen a la conducta suicida y las ANS, la conducta suicida parece tener una función interpersonal (necesidad de comunicarse con el otro e influir en la conducta de los demás), e intrapersonal (regular las propias emociones, expresiones de ira y malestar, búsqueda de sensaciones etc.). Por otro lado, para las ANS clásicamente solo se había detectado una motivación intrapersonal (Klonsky et al., 2015; May y Klonsky, 2013), pero estudios más recientes, también hablan de una función interpersonal (Thomas y Bonnaire, 2023),

No obstante, aunque la conducta suicida y las ANS son fenómenos diferentes, las personas que realizan autolesiones no suicidas tienen significativamente más probabilidades de expresar ideas suicidas y de planear e intentar suicidarse que aquellos que no se autolesionan (Brent, 2011). Concretamente, en el meta-análisis de de la Torre-Luque et al. (2023b) se establecen las ANS como un factor de riesgo para la conducta suicida. Sin embargo, el factor de riesgo más consistentemente asociado al suicidio es la presencia de intentos de suicidio previos (Hawton et al., 2013). La comorbilidad psiquiátrica también es un factor de riesgo primario para los intentos de suicidio, destacando la presencia de trastornos afectivos (de la Torre-Luque et al., 2023b; Gili et al., 2019) y el trastorno límite de la personalidad (Herpertz, 1995).

4.2. Conducta autolítica en el TLP

Históricamente, las conductas autolíticas han sido vistas como un síntoma del TLP, siendo *“la presencia de comportamiento suicida recurrente, gestos o amenazas, o comportamiento autolesivo”* uno de sus criterios diagnósticos (APA, 2023).

Aunque los intentos de suicidio recurrentes y las ANS no son los indicadores más sensibles ni específicos para diagnosticar el TLP, desempeñan un papel crucial en la comprensión del trastorno y en el enfoque adecuado de su tratamiento (Reichl y Kaess, 2021). La conducta autolítica en el TLP se encuentra estrechamente relacionada con otros criterios diagnósticos, como la impulsividad, la inestabilidad emocional, las relaciones interpersonales conflictivas o inestables, y los sentimientos de vacío.

En este sentido, la inestabilidad emocional, caracterizada por cambios afectivos intensos y abruptos, favorece que las ANS sean utilizadas como una estrategia desadaptativa de regulación emocional para aliviar el malestar inmediato o la desesperación extrema. A su vez, la impulsividad contribuye a la ejecución de conductas suicidas y ANS de manera precipitada, sin una planificación previa ni una evaluación de las consecuencias a largo plazo. Además, los sentimientos de vacío crónico, -entendidos como una sensación persistente de falta de propósito y desconexión-, pueden llevar a la persona a buscar estímulos a través de la ANS como una forma de "sentirse viva", o a contemplar el suicidio como una vía de escape ante la ausencia de sentido vital. Por otro lado, el miedo extremo al abandono y la hipersensibilidad al rechazo pueden desencadenar en estas conductas autolíticas como respuesta a conflictos o separaciones percibidas. Estos comportamientos suelen funcionar como estrategias desadaptativas de regulación emocional y búsqueda de validación, aunque paradójicamente pueden intensificar la inestabilidad en las relaciones al generar distanciamiento o miedo en los demás (APA, 2023; Sadeh et al., 2014).

Cabe mencionar que la ideación suicida en el TLP es compleja, fluctuante y suele estar estrechamente vinculada a esa inestabilidad emocional, relacional, impulsividad y sentimientos de vacío. A diferencia de otros trastornos en los que la ideación suicida puede ser más sostenida y planificada, en el TLP suele presentarse de manera intermitente, con períodos de intensa desesperanza seguidos de momentos en los que la persona no tiene intención de morir (APA, 2023). Así, la conducta autolítica en el TLP no puede entenderse

de forma aislada, sino como parte de un patrón más amplio de disfunción emocional y social.

En muchos casos, estas conductas autolíticas pueden servir como indicios de que el TLP está presente de manera subyacente, incluso cuando se diagnostican otros trastornos psiquiátricos, como la depresión o la ansiedad (Reichl y Kaess, 2021). Esto resulta especialmente relevante porque la coexistencia de estos comportamientos puede complicar considerablemente el tratamiento de otros trastornos del Eje I, como los trastornos del estado de ánimo o los relacionados con el abuso de sustancias (Gunderson y Ridolfi, 2001).

El riesgo de suicidio en personas con TLP es alarmantemente elevado. Los estudios muestran que entre el 75% y el 80% de quienes padecen este trastorno han realizado al menos un intento de suicidio a lo largo de su vida (Goodman et al., 2017). Además, los intentos de suicidio en pacientes con TLP no son eventos aislados, sino que a menudo ocurren de manera repetida (de la Torre-Luque et al., 2023b), reflejando la naturaleza cíclica y crónica del trastorno. Esto no solo reflejan el profundo sufrimiento emocional de los pacientes, sino que también señalan el elevado riesgo de suicidio que caracteriza a esta población, lo que convierte su tratamiento en una prioridad urgente y compleja para los profesionales de la salud mental. De hecho, la ideación suicida, las autolesiones no suicidas y los intentos de suicidio son el principal motivo de búsqueda de atención médica especializada en estos pacientes (APA, 2023).

Sin embargo, aunque los intentos de suicidio en personas con TLP son frecuentes, la muerte por suicidio se da en un 10% de los pacientes, siendo un porcentaje menor pero aún significativo en comparación con otros trastornos (Paris, 2019). Este hecho es más frecuente en mujeres que en hombres, y suele ocurrir después de varios intentos previos fallidos. Sin embargo, lo que caracteriza al TLP es la presencia de una llamada “suicidalidad crónica”, que incluye amenazas, gestos suicidas y tentativas no letales. Este comportamiento refleja un estado de constante desesperación y angustia emocional, y tiene un impacto devastador no solo en la persona afectada, sino también en su entorno cercano, incluyendo familiares, amigos y parejas (Paris, 2002).

Es importante destacar que estos intentos de suicidio no siempre representan un riesgo inmediato de suicidio consumado. En muchos casos, estas conductas pueden ser interpretadas como un intento de comunicación del dolor emocional profundo que

experimentan los pacientes. Es decir, a través de llamadas de socorro o intentos de suicidio no letales, las personas con TLP pueden estar intentando expresar su angustia interna, buscar alivio temporal a su sufrimiento o atraer la atención de su entorno hacia la urgencia de necesidad de ayuda (Paris, 2002). Este uso de las tentativas de suicidio como forma de comunicación, aunque no implique necesariamente un riesgo inmediato de muerte, no debe ser subestimado ni infravalorado, ya que sigue representando un importante desafío terapéutico y una llamada de ayuda que requiere de una intervención comprensiva y especializada.

Las ANS se presentan con más frecuencia que los intentos de suicidio en estos pacientes, encontrándose una prevalencia del 95% en adolescentes y 90% en adultos. Las formas más comunes de ANS incluyen los cortes (89,4% en adolescentes, 60,3% en adultos), golpear muros (43,3% en adolescentes, 58,3% en adultos), quemaduras (38,5% en adolescentes, 27,2% en adultos) y golpes en la cabeza (32,7% en adolescentes, 47,2% en adultos) (Goodman et al., 2017).

En lo referente a las motivaciones intra e interpersonales descritas previamente para la conducta autolítica (Klonsky et al., 2015; May y Klonsky, 2013), en el caso del TLP las ANS parecen seguir una motivación intrapersonal. Al autolesionarse, muchas personas con TLP sienten un alivio momentáneo del malestar emocional, lo que refuerza la repetición de esta conducta. Este alivio, aunque temporal, es lo que mantiene el ciclo de la autolesión, creando un patrón difícil de romper. También recurren a estas conductas como una forma de expresar la ira, castigarse a sí mismas o simplemente generar algún tipo de sensación física para evitar el sentimiento de vacío). Sin embargo, los intentos de suicidio en personas con TLP suelen tener una motivación interpersonal, ya que suelen recurrir a los intentos de suicidio como una forma de "petición de ayuda". También describen estos intentos como un remedio para "mejorar" la vida de los demás, ya que perciben que su propia existencia es una carga para sus seres queridos (APA, 2023; Sadeh et al., 2014).

Situándonos en el modelo IMV de O'Connor y Kirtley (2018), en la fase pre-motivacional, los factores de vulnerabilidad -como las dificultades en la regulación emocional- en combinación con eventos estresantes -como las historias de abuso o negligencia en la infancia, los estilos de apego desorganizados, etc.- podrían propiciar la aparición de experiencias subjetivas de derrota y humillación. Estos sentimientos, centrales en la fase motivacional del modelo, podrían intensificarse en el TLP como respuesta a conflictos interpersonales, rechazo social percibido o crisis identitarias. Según O'Connor, es la

percepción de *entrapment* -entendida como la sensación de no tener escapatoria al sufrimiento emocional-, la que en este punto actuaría como puente entre el sentimiento de derrota y la ideación suicida.

Entre los moderadores motivacionales -factores que aumentan o disminuyen la probabilidad de que el atrapamiento derive en ideación suicida- cabe destacar dos constructos desarrollados en la Teoría Interpersonal del Suicidio (Joiner, 2005) y adoptados por el modelo IMV, que cobran especial relevancia en el TLP: la carga percibida y la pertenencia frustrada. La primera hace referencia a la creencia de que uno representa una carga para los demás, lo cual ha sido reportado en personas con TLP (Sadeh et al., 2014). Por otro lado, la pertenencia frustrada alude a la sensación de no formar parte de una red significativa de relaciones, una experiencia común en pacientes con TLP, quienes suelen tener relaciones intensas pero caóticas y una profunda sensibilidad al rechazo. La interacción entre ambos factores puede reforzar la percepción de atrapamiento y facilitar la emergencia de pensamientos suicidas, especialmente en contextos de crisis interpersonal o abandono.

Por último, en la fase volitiva del modelo IMV, la capacidad adquirida para el suicidio y la impulsividad son factores que cobran especial importancia a la hora de explicar la conducta autolítica en el TLP. La capacidad adquirida se refiere a una tolerancia incrementada al dolor físico y a una disminución del temor a la muerte, adquiridas progresivamente a través de la exposición a experiencias dolorosas o traumáticas. En personas con TLP, la frecuente exposición a eventos adversos tempranos, así como la repetición de ANS, puede funcionar como un mecanismo de habituación al dolor y a la idea de la muerte, facilitando la transición hacia los intentos de suicidio y la repetición de las ANS. Así mismo, las personas con TLP tienden a actuar de manera precipitada ante emociones intensas, sin una valoración adecuada de las consecuencias. Esta impulsividad, puede conducir a intentos de suicidio y ANS poco planificados, muchas veces en contextos de crisis relacional o percepción de abandono. El modelo de O'Connor también se contempla la posibilidad de que la repetición de conductas autolíticas conlleve un acortamiento del intervalo entre la ideación y la acción, fenómeno que se alinea con la hipótesis de activación diferencial, según la cual la asociación entre estados de ánimo negativos y pensamientos suicidas se fortalece con cada episodio. En pacientes con TLP, donde es común observar múltiples intentos de suicidio y ANS, esta perspectiva resulta

especialmente relevante, ya que ayuda a explicar por qué estos comportamientos tienden a cronificarse o volverse automáticos con el tiempo.

En definitiva, el manejo clínico de las conductas autolíticas en personas con TLP demanda una estrategia que no solo aborde el riesgo inmediato de suicidio, sino que también se enfoque en las causas subyacentes de su sufrimiento emocional, ayudando a los pacientes a encontrar formas más adaptativas de gestionar su sufrimiento y a desarrollar habilidades de regulación emocional y sociales que les permitan reducir estos comportamientos de riesgo (Reichl y Kaess, 2021).

4.3. Conducta autolítica y cognición social

Como se ha visto a lo largo de esta introducción, la cognición social, que comprende habilidades para interpretar señales sociales, comprender los estados mentales y responder adecuadamente a ellos, juega un papel clave en la forma en que los individuos procesan sus relaciones interpersonales y regulan sus comportamientos sociales. Cuando existen déficits -como dificultades en la teoría de la mente, la empatía, la percepción social-, las relaciones con el entorno social pueden verse gravemente afectadas, y esto podría tener un impacto en la aparición de conductas autolíticas. En este sentido, una revisión sistemática reciente ha destacado los déficits en las relaciones sociales como un factor que contribuye a la letalidad de los intentos de suicidio (Levi-Belz et al., 2022).

En cuanto a los componentes de la cognición social, un estudio de Szanto et al. (2012) demostró que las personas con dificultades para reconocer las emociones tienden a mostrar una mayor predisposición a realizar intentos de suicidio. Sin embargo, en el estudio de Seymour et al. (2016) no encontraron estas dificultades en el reconocimiento emocional en personas con intentos de suicidio, pero sí en personas con ANS.

La Teoría de la Mente (ToM), que incluye la habilidad para atribuir estados mentales a otros y a uno mismo, es crucial para una interacción social adecuada. Cuando esta habilidad se ve alterada, la capacidad de construir relaciones significativas y de interpretar correctamente las intenciones de otros se ve afectada, aumenta el riesgo de tener ideación suicida e intentos de suicidio (Nestor y Sutherland, 2022). Además, los pacientes con antecedentes de intentos de suicidio o ANS muestran dificultades en la decodificación de estados mentales (Senna et al., 2022).

En línea con el modelo IMV de O'Connor y Kirtley (2018) y la Teoría Interpersonal del Suicidio de Joiner (2005), la pertenencia frustrada y la percepción de ser una carga, podrían estar relacionadas con una ToM deficiente, que lleva a interacciones interpersonales fallidas (Nestor y Sutherland, 2022).

De igual manera, las interacciones sociales infructuosas pueden generar procesos inadecuados de ToM, lo que contribuiría a sentimientos de soledad. Así, los problemas sociales vinculados a ToM pueden relacionarse con la experiencia de pertenencia frustrada de un individuo; en particular, los errores en la sobreinterpretación de los pensamientos de los demás podrían influir en la percepción de ser una carga (Nestor y Sutherland, 2022).

Estudios recientes han encontrado asociaciones entre errores de mentalización y ANS (Andreo-Jover et al., 2024; Badoud et al., 2015; Stagaki et al., 2022), errores de mentalización y conducta suicida (Nestor y Sutherland, 2022), hipermentalización e ideación suicida (Hatkevich et al., 2019), hipomentalización y número de intentos suicidas (Andreo-Jover et al., 2024) e hipomentalización y nivel de gravedad del intento de suicidio (Andreo-Jover et al., 2024). Esto resalta la importancia de la mentalización como un componente potencialmente modificable en el tratamiento de las conductas autolíticas.

Adicionalmente, presentar altos niveles de angustia personal (empatía emocional) sin una regulación adecuada podría resultar abrumador y podría llevar a conductas autolíticas como una forma de liberar o mitigar el malestar emocional. En este sentido, el estudio de Wang et al. (2020) muestra que los niveles de angustia emocional en pacientes con esquizofrenia eran significativamente más elevados en aquellos pacientes que presentaban intentos de suicidio previos.

En definitiva, parece que la evidencia actual apunta hacia una relación entre la conducta autolítica y alteraciones en la cognición social. No obstante, la literatura es escasa y aún falta por explorar el papel de esta cognición social alterada en la conducta autolítica de las personas con TLP.

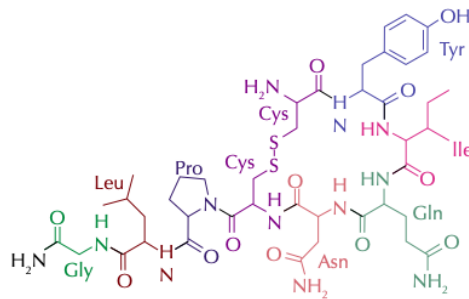
5. Oxitocina

5.1. Estructura bioquímica, funciones neurofisiológicas y efectos sistémicos

La oxitocina (OXT) es una neurohormona y un neuropéptido compuesto por una cadena corta de nueve aminoácidos, los cuales son: cisteína, tirosina, isoleucina, glicina, asparagina, prolina y leucina. Estos aminoácidos se disponen de manera específica para formar la estructura funcional de la molécula (ver Figura 6). La oxitocina cuenta con un grupo amino en su extremo terminal, lo que le otorga características particulares como péptido. Además, uno de los aspectos más distintivos de su estructura es la formación de un puente disulfuro entre los dos residuos de cisteína, lo que le proporciona estabilidad estructural y funcional (Vigneaud et al., 1953).

Figura 6

Estructura bioquímica de la oxitocina.



Nota. Imagen obtenida de Mex (2014).

La oxitocina es producida en el cerebro, concretamente, en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estas estructuras cerebrales contienen neuronas especializadas llamadas neuronas magnocelulares y parvocelulares, que son responsables de sintetizar esta molécula. Una vez que se produce la oxitocina en estas neuronas, es transportada hacia la hipófisis o glándula pituitaria, donde se almacena, concretamente en el lóbulo posterior de la hipófisis, conocido también como neurohipófisis. Desde ahí, se libera al torrente sanguíneo a través de vesículas secretoras ubicadas en las terminales axonales de estas neuronas (Du Vigneaud et al., 1953).

El proceso de liberación de la oxitocina no se limita al sistema endocrino, sino que también se secreta directamente en el espacio extracelular del cerebro, permitiendo que actúe tanto a nivel local como en áreas más distantes del sistema nervioso central. Esto le confiere un doble rol: por un lado, actúa como una hormona en la circulación periférica y,

por otro, como un neurotransmisor dentro del cerebro (Meyer-Lindenberg et al, 2011; Vigneaud et al., 1953).

A nivel central, uno de los efectos más estudiados de la oxitocina es su capacidad para modular la actividad de la amígdala, una estructura clave en el procesamiento del miedo, las emociones y la respuesta al estrés (Sobota et al., 2015). La oxitocina puede reducir la respuesta de la amígdala ante estímulos amenazantes o estresantes, lo que contribuye a una reducción de la ansiedad y el estrés. Esto está relacionado con la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (eje HHS) y controlando la actividad cerebral en regiones asociadas con el estrés psicosocial, la cognición social y las conductas agresivas y autoagresivas (Brüne, 2016; Díaz-Marsá et al. 2023; Jokinen et al., 2012, Lee et al., 2009).

Sus receptores (OXTR) se distribuyen en varias regiones del cerebro, como la amígdala, que está implicada en el procesamiento de las emociones, el hipotálamo ventromedial, que juega un papel en la regulación de la alimentación y las respuestas sexuales, el accumbens, que es fundamental en los circuitos de recompensa y motivación, el basal anterior de cerebro, relacionado con la atención y la cognición, y el córtex cingulado, que se asocia con la toma de decisiones y el control emocional (Boccia et al., 2013; Lee et al., 2009).

A nivel periférico, la oxitocina actúa como una hormona que, junto con la vasopresina, desempeña un papel crucial en procesos fisiológicos fundamentales, como el parto y la lactancia. Durante el parto, la oxitocina es responsable de estimular las contracciones uterinas que facilitan el nacimiento del bebé, y tras el parto, promueve la eyección de la leche materna durante la lactancia. Este efecto es resultado de la contracción de las células mioepiteliales alrededor de los conductos mamarios, lo que permite la liberación de la leche (Gabriel et al., 2013; Sofroniew, 1983). Además, tanto la oxitocina como la vasopresina están implicadas en la regulación de la presión arterial y el equilibrio de los líquidos en el cuerpo, lo que resalta su importancia en la homeostasis general del organismo (Mondragón-Ceballos et al., 2023).

También a nivel periférico, los OXTR también se expresan en células mononucleares de sangre periférica. Esto indica que la oxitocina tiene efectos sistémicos fuera del cerebro, como en la modulación del sistema inmunológico (Macciò et al., 2010; Szeto et al., 2017). De hecho, se ha demostrado que la oxitocina disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias inducidas por la endotoxina bacteriana lipopolisacárido (Yuan et al., 2016)

y se ha propuesto un papel regulador en las respuestas inflamatorias, como en la cicatrización de heridas (Petersson et al., 1998). Este efecto inmunomodulador destaca el papel de la oxitocina más allá de las interacciones neuronales, extendiendo su influencia al campo de la respuesta inmune y la inflamación.

5.2. El papel de la oxitocina en la cognición social

Los primeros hallazgos sobre el papel fundamental de la oxitocina en el reconocimiento de claves sociales en animales (Ferguson et al., 2001; Kendrick et al., 1997) motivaron la apertura de un nuevo campo de investigación centrado en la replicabilidad de estos efectos en humanos.

Inicialmente, se estudiaron aspectos como el recuerdo de la identidad y la expresión facial (Rimmele et al., 2009; Savaskan et al., 2008; Unkelbach et al., 2008). Posteriormente, surgió el estudio de los efectos de la oxitocina en distintos componentes de la cognición social humana, incluyendo habilidades de detección de emociones (Di Simplicio et al., 2009; Guastella et al., 2009; Marsh et al., 2010; Schulze et al., 2011), teoría de la mente (Domes et al., 2007; Feeser et al., 2015; Sun et al., 2020) y empatía (Bartz et al., 2010; Feeser et al., 2015; Hurlemann et al., 2010). Estos estudios, realizados en población comunitaria, sustentaron la hipótesis de que la administración intranasal de oxitocina podría ofrecer beneficios en trastornos psiquiátricos caracterizados por dificultades en la interacción social.

Además de su influencia en los componentes de la cognición social, se ha observado que la oxitocina intranasal facilita diversos comportamientos interpersonales, como la conducta altruista (De Dreu et al., 2010), la confianza (Kosfeld et al., 2005; Mikolajczak et al., 2010a, 2010b), la generosidad (Zak et al., 2007) y la cooperación (Declerck et al., 2010). También contribuye a mejorar la valoración de las relaciones íntimas (Aguilar-Raab et al., 2019) y facilita el establecimiento de vínculos a través del fortalecimiento de la confianza (Kosfeld et al., 2005; Mikolajczak et al., 2010a, 2010b) y el apego (Bartz et al., 2010; Buchheim et al., 2009).

Actualmente, se desconoce el mecanismo por el cual la oxitocina mejora la cognición y el comportamiento social. No obstante, se ha propuesto que los efectos beneficiosos de la oxitocina podrían estar relacionados con su capacidad para disminuir la respuesta al estrés en situaciones sociales, ejerciendo efectos ansiolíticos y antidepresivos mediante la

modulación de los sistemas monoaminérgicos, serotoninérgicos y el sistema del factor liberador de corticotropina (Neumann y Landgraf, 2012).

Los estudios clínicos respaldan esta hipótesis, mostrando que la administración de oxitocina reduce la reactividad del sistema límbico y del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) frente a estresores sociales (Ditzen et al., 2009; Quirin et al., 2011; Zink y Meyer-Lindenberg, 2012), lo que podría mediar los efectos de la interacción social positiva (Meyer-Lindenberg et al., 2012).

Finalmente, a nivel neuronal, los estudios de neuroimagen han demostrado que la oxitocina modula las respuestas de la amígdala y de áreas asociadas de las cortezas prefrontal y temporal, regulando así la percepción y respuesta ante estímulos sociales (Ebert y Brüne, 2018; Kanat et al., 2014).

5.3. El papel de la oxitocina en el TLP

Algunos estudios han puesto en evidencia las alteraciones en el sistema de oxitocina en personas con TLP, lo que sugiere que este neuropéptido podría tener un papel fundamental en las dificultades interpersonales y emocionales que caracterizan a este trastorno. Concretamente, se han encontrado niveles reducidos tanto de oxitocina como de la expresión proteica de su receptor a nivel plasmático en células mononucleares (Bertsch et al. 2013b; Carrasco et al.; 2020; Ebert et al., 2018; Jobst et al., 2016).

Actualmente, se desconoce el origen de esta disfunción en el sistema de la oxitocina. No se sabe si se trata de una alteración genética que hace a las personas más sensibles a ciertos estímulos (que hace que se codifiquen como estresantes o traumáticos en comparación con otras personas), o si la vivencia de ciertas situaciones estresantes y dificultades sociales y de apego, desensibiliza el receptor de la oxitocina.

En este sentido, diversos estudios han identificado polimorfismos de un solo nucleótido relacionados con el TLP, destacando entre ellos el OXTR rs53576, con los alelos A y G. Los genotipos AA y AG se han asociado de manera más consistente con una mayor sensibilidad ambiental. En presencia de eventos adversos tempranos, estos genotipos presentan una relación lineal con el desarrollo del TLP, mientras que en individuos con el genotipo GG dicha relación no se ha observado. Esto sugiere un efecto modulador del OXTR sobre la plasticidad emocional y social (Hammen et al., 2015; Zhang et al., 2020).

Asimismo, se ha reportado que el maltrato infantil en individuos con genotipos AA/AG se asocia con una mayor empatía hacia el dolor psicológico de otros, un efecto no observado en quienes poseen el genotipo GG. Esta diferencia podría explicar en parte la hiperreactividad emocional y la alteración en la vinculación interpersonal características del TLP, derivadas de una empatía aumentada de forma desproporcionada. En síntesis, los genotipos AA/AG del OXTR parecen conferir una mayor sensibilidad al entorno: disminuyen el riesgo de desarrollar TLP en presencia de afecto parental temprano, pero incrementan significativamente dicho riesgo en contextos de abuso o negligencia durante la infancia (Flasbeck et al., 2018).

Por otro lado, algunos autores sugieren que la disminución en la expresión del receptor de oxitocina podría ser el resultado de experiencias adversas tempranas, como problemas de apego desorganizado. Esta hipótesis se basa en estudios previos que han mostrado una relación entre los problemas de apego y la disfunción del sistema de oxitocina (Cataldo et al., 2018).

Concretamente, Jobst et al. (2016) encontraron asociaciones negativas entre los niveles plasmáticos de oxitocina y los patrones de apego desorganizados en personas con TLP. Los individuos con niveles más bajos de oxitocina tendían a exhibir comportamientos y patrones relacionales que evidenciaban una dificultad para formar vínculos seguros y coherentes con los demás, lo cual es un rasgo distintivo del trastorno. Este hallazgo respalda la idea de que la disregulación de la oxitocina podría estar vinculada a las alteraciones en la forma en que las personas con TLP gestionan las relaciones interpersonales, especialmente en lo que respecta al miedo al abandono y la hipersensibilidad interpersonal.

Del mismo modo, Ebert et al. (2018) encontraron que en personas con TLP, los niveles más altos de oxitocina plasmática estaban relacionados con una percepción de calidez emocional por parte de los padres durante la infancia. En la misma línea, Bertsch et al. (2013b) encontró una asociación negativa entre los niveles de oxitocina en plasma y las experiencias traumáticas durante la infancia, particularmente en relación con la negligencia emocional y el abuso. Estos resultados sugieren que la exposición a adversidades en etapas tempranas de la vida puede afectar el sistema de oxitocina, limitando la capacidad de estas personas para regular adecuadamente sus emociones y establecer relaciones interpersonales saludables.

Al administrar oxitocina intranasal en pacientes con TLP se ha observado un incremento de la empatía afectiva y la motivación para la aproximación (Domes et al., 2019), una disminución de la hipersensibilidad a las amenazas sociales (Bertsch et al., 2013a) y a la evitación de estas amenazas (Brüne et al., 2013). Sin embargo, en otros estudios la administración de oxitocina intranasal en TLP, parece aumentar la desconfianza y competitividad, especialmente en individuos con apego ansioso o antecedentes de negligencia emocional (Ebert et al., 2018). Esto sugiere que la oxitocina podría estar sobreactivando la sensibilidad social en las personas con TLP, haciéndolas más reactivas a posibles amenazas interpersonales.

En este sentido, según Stanley y Siever (2010), la oxitocina podría tener un papel paradójico en el TLP. Las personas con TLP parecen tener dificultades para confiar en los demás y para interpretar correctamente las señales sociales. Esto podría deberse a una disregulación del sistema de la oxitocina, lo que afecta negativamente la capacidad de establecer relaciones saludables y de mantenerlas. En lugar de promover la confianza y el apego positivo, la disfunción en el sistema de oxitocina podría hacer que las personas con TLP sean hipersensibles a las señales sociales negativas o ambivalentes, interpretándolas como amenazas.

No obstante, los estudios sobre administración intranasal de oxitocina en personas con TLP muestran limitaciones metodológicas, como tamaños muestrales reducidos, falta de control por sexo y ciclo menstrual, y tratamientos concomitantes que podrían explicar estos resultados contradictorios en los diferentes estudios. Se necesitan estudios con mayores muestras, diseños farmacogenéticos, y evaluación de efectos según fenotipos clínicos refinados (por ejemplo, deterioro en cognición social). También se recomienda investigar dosis óptimas, efectos de administración crónica y posibles aplicaciones como coadyuvante en psicoterapia (Amad et al., 2015).

V. Justificación de la tesis e hipótesis

1. Justificación

Tras la revisión del Estado del Arte, se concluye que el trastorno límite de la personalidad (TLP) constituye un trastorno de naturaleza compleja y heterogénea, caracterizado por patrones persistentes de inestabilidad emocional, relaciones interpersonales conflictivas, sentimientos crónicos de vacío, impulsividad y, en muchos casos, la presencia de conductas autolíticas como intentos de suicidio y autolesiones no suicidas (ANS) -que constituyen uno de los principales motivos de atención sanitaria en estos pacientes-.

Según diferentes autores y teorías, un posible déficit en cognición social -entendida como la capacidad de procesar, interpretar y responder adecuadamente a las señales sociales del entorno- podría tener un papel esencial en la regulación de las interacciones interpersonales, un área particularmente problemática en personas con TLP. El rendimiento en habilidades como la mentalización o Teoría de la Mente, la empatía y el reconocimiento facial de emociones han sido recientemente estudiados en este trastorno, sin embargo, los resultados parecen ser inconsistentes y escasean los estudios con pruebas de alta validez ecológica, con población adulta diagnosticada y un tamaño muestral adecuado. Además, aún se desconoce si estos déficits pudieran estar relacionados con manifestaciones clínicas relevantes del TLP, como son las conductas autolíticas, o con factores biológicos específicos, como las alteraciones en el sistema de la oxitocina. En este sentido, se plantea la necesidad de avanzar hacia un estudio más preciso de los fenotipos clínicos relacionados con la cognición social en el TLP, así como de sus posibles endofenotipos, que permitan delimitar subgrupos con perfiles psicopatológicos con sus correspondientes biomarcadores dentro del TLP. Esta aproximación podría facilitar una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes y contribuir al desarrollo de intervenciones terapéuticas más específicas y eficaces.

Las conductas autolíticas, como los intentos de suicidio y las ANS son altamente prevalentes en el TLP y representan uno de los mayores desafíos clínicos debido a su impacto en la calidad de vida y el riesgo de mortalidad. Estas conductas podrían estar relacionadas con déficits en la cognición social, de manera que una interpretación errónea de las interacciones sociales podría incrementar la inestabilidad emocional y la angustia derivada de las percepciones de rechazo o abandono. Estudiar esta relación permitirá comprender mejor los mecanismos subyacentes a estas conductas problemáticas y diseñar intervenciones más específicas.

Por otro lado, oxitocina es una neurohormona clave en la modulación de la cognición social y los comportamientos afectivos, incluyendo la empatía, la confianza y la vinculación social. Alteraciones en el sistema de oxitocina han sido propuestas como un endofenotipo biológico relevante en el TLP, pero la relación específica entre estas alteraciones y los déficits en cognición social aún no ha sido establecida. Explorar esta conexión puede ofrecer un sustrato biológico para comprender las dificultades sociales en el TLP y abrir nuevas vías de tratamiento.

En resumen, en esta tesis se pretende investigar los mecanismos subyacentes a las dificultades interpersonales en las personas con TLP, integrando la perspectiva bio-psico-social con el objetivo de avanzar hacia una comprensión más profunda de las características fenotípicas y endofenotípicas del trastorno y desarrollar terapias más efectivas y específicas.

2. Hipótesis

2.1. Hipótesis principal

Las personas TLP mostrarán un déficit en cognición social, que estará relacionado con las manifestaciones fenotípicas (conducta autolítica) y endofenotípicas (sistema de oxitocina) características del trastorno.

2.2. Hipótesis específicas

- 1) Las personas con TLP mostrarán un peor rendimiento que los controles en tareas complejas de cognición social.
- 2) El peor rendimiento en tareas de cognición social en personas con TLP estará relacionado con la presencia de conductas autolíticas (intentos de suicidio y ANS).
- 3) El peor rendimiento en tareas de cognición social estará relacionado con alteraciones en el sistema de la oxitocina en las personas con TLP.

VI. Metodología

1. Diseño y objetivos

Se trata de una investigación observacional, transversal, de casos y controles, de investigación de variables clínicas y biológicas.

Para la realización de esta tesis doctoral, se llevaron a cabo tres estudios:

Estudio 1: Déficits en cognición social en el trastorno límite de la personalidad: relevancia clínica. Publicado en la revista *Psychiatry research*. El objetivo principal de este estudio fue estudiar el rendimiento en tareas complejas de cognición social en personas con trastorno límite de la personalidad (TLP) comparando los resultados con un grupo control. El segundo objetivo de este estudio fue estudiar la asociación entre el rendimiento en tareas de cognición social y las características clínicamente relevantes de la muestra clínica (gravedad, nivel de funcionamiento, duración del trastorno y sintomatología ansioso-depresiva).

Estudio 2: Cognición social como factor de riesgo para el comportamiento autolítico en el trastorno límite de la personalidad: un análisis exploratorio mediante *machine learning*. Publicado en la revista *The European Journal of Psychiatry*. El objetivo de este estudio fue estudiar la posible relación entre la presencia de conductas autolíticas y los déficits en cognición social, junto con otras variables clínicas relevantes (como la impulsividad, la sintomatología ansioso-depresiva, la gravedad y el funcionamiento) en personas con TLP. Para ello, se dividió la muestra clínica en dos condiciones: presencia/ausencia de conducta autolítica. La conducta autolítica registrada fueron los intentos de suicidio y las autolesiones no suicidas (ANS). Debido al amplio número de variables independientes interrelacionadas y las limitaciones en el tamaño muestral, se emplearon técnicas de análisis de *machine learning*. No se utilizó muestra control para este estudio.

Estudio 3: Disminución de los niveles de oxitocina relacionada con el deterioro de la cognición social en el trastorno límite de la personalidad. Publicado en la revista *Acta psychiatrica Scandinavica*. El objetivo de este estudio fue estudiar la posible relación entre los déficits en cognición social en personas con TLP y las alteraciones en el sistema de la oxitocina. No se utilizó muestra control para este estudio.

2. Participantes

Se establecieron dos grupos de estudio: un grupo clínico, compuesto por personas con diagnóstico primario de TLP, y un grupo control, compuesto por personas sin patologías psiquiátricas actuales. Los pacientes presentaban una severidad moderada-grave y una disfuncionalidad moderada.

Los siguientes criterios de exclusión se aplicaron a todos los participantes del estudio: 1) padecer alguna enfermedad neurológica o médica que pudiera afectar a funciones cerebrales; 2) discapacidad intelectual; 3) haber padecido esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno bipolar a lo largo de la vida; 4) padecer en el momento del estudio un episodio depresivo mayor o un trastorno por consumo de sustancias que pudiera afectar al rendimiento neuropsicológico.

3. Procedimiento

Las personas con diagnóstico de TLP fueron reclutados en la Unidad de Trastornos de la Personalidad del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Se encontraban en tratamiento de Hospital de Día en el momento de la evaluación y se les ofreció participar en la investigación. Todos los pacientes recibían el mismo tratamiento ambulatorio: Terapia Dialéctico Conductual grupal (DBT), Terapia Basada en la Mentalización grupal (TBM) y Terapia Centrada en Esquemas grupal (TCE), terapia individual y tratamiento farmacológico individualizado.

Para la selección de la muestra control se empleó un muestreo de oportunidad, con participantes procedentes de diversos ámbitos (hospitalario, universitario y otros). Los participantes fueron elegidos en función de su disponibilidad y accesibilidad en el momento de la recolección de datos. Se reclutó una mayor proporción de mujeres que de hombres, dado que en las muestras clínicas con diagnóstico de trastorno TLP la prevalencia del diagnóstico suele ser más alta en mujeres. Esta distribución refleja la tendencia observada en la población clínica y no responde a un sesgo de selección intencional.

Todos los participantes fueron evaluados presencialmente en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (España), a través de entrevistas heteroaplicadas y cuestionarios autoaplicados. Paralelamente, también se les realizó una extracción de sangre para la recogida de muestras biológicas, que fue realizada por los servicios de enfermería en el

propio hospital entre las 9 y las 10 de la mañana. Para ello, se tomó una muestra de sangre venosa por punción en el brazo (aprox. 10 mL) en ayunas, en tubos con anticoagulante según los protocolos establecidos en www.cibersam.es. Esa muestra de sangre se procesó en fresco (en las primeras 2 h después de la extracción para obtener por un lado plasma y por otro, células mononucleares de sangre periférica). El análisis bioquímico de la oxitocina en sangre se realizó en el departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid, utilizando el Kit Cayman, Oxytocin EIA (ELISA).

No fue posible la retirada del tratamiento farmacológico en la muestra clínica durante el estudio debido a que podría acarrear graves consecuencias médicas para los pacientes. Sin embargo, el tratamiento farmacológico se encontraba limitado a la dosis más baja necesaria para obtener una estabilidad conductual moderada que permitiera su tratamiento psicológico en el Hospital de Día de Trastornos de la Personalidad. No se incluyeron en el estudio a personas que presentaban signos de sedación o entecimiento cognitivo.

Todos los participantes del estudio (o sus tutores legales) firmaron un documento de consentimiento informado (ver Anexos, Hoja de consentimiento informado), y recibieron un documento informativo (ver Anexos, Hoja de información al participante) donde declararon haber sido informados de los objetivos del estudio, de la no obligatoriedad de participación y del tratamiento anónimo de sus datos con fines de investigación. En el caso de los pacientes, además, se les informó de que su participación o no en el estudio no tendría consecuencias en su tratamiento (ver Anexos, Hoja de información para el paciente). Este estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (ver Anexos, Dictamen del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos).

En la ejecución del proyecto se respetaron todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica según el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina: Reglamento General de Protección de Datos Europeo (RGDP) 2016/679, de 27 de abril de 2016; la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

4. Instrumentos de evaluación

La recogida de las variables sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, ocupación y nivel de estudios) y del tratamiento farmacológico se realizó a través de la consulta de la historia clínica y una entrevista *ad hoc*. La evaluación psicopatológica fue realizada por psiquiatras y psicólogos experimentados.

Para evaluar la presencia de trastornos de la personalidad tanto en el grupo control como en el grupo clínico se utilizó la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de Personalidad del Eje II del DSM-IV (*Structures Clinical Interview for DSM-IV Axis II*, SCID-II; First et al., 1997; versión en castellano de First et al., 1997). Se trata de una entrevista clínica estructurada y heteroaplicada para el diagnóstico de los trastornos de Personalidad del Eje II del DSM-IV. Evalúa de manera categorial o dimensional los trastornos de la personalidad según criterios del DSM-IV. Muestra una adecuada validez concordante y discriminante, y la fiabilidad entre entrevistadores (índice Kappa) ronda entre el 0,7 y el 1,00.

La exclusión de otros trastornos mentales o neurológicos se realizó mediante una entrevista clínica conducida por un médico-psiquiatra senior con amplia experiencia (jefe de la Unidad de Trastornos de la Personalidad).

La cognición social se evaluó en la muestra clínica y control mediante la Película para la Evaluación de la Cognición Social (*Movie for the Assessment of Social Cognition*; MASC; Dziobek et al., 2006; versión en castellano de Lahera et al., 2014). La MASC es un instrumento con gran validez ecológica, ya que utiliza información visual (reconocimiento de expresiones faciales, mirada y emociones), auditiva (diferentes aspectos prosódicos) y verbal (contenido del lenguaje) para evaluar la capacidad del sujeto de inferir estados mentales. La MASC consiste en una película en donde cuatro personajes interactúan entre sí. La película se detiene automáticamente y se plantea una pregunta sobre lo que un personaje está sintiendo o pensando en ese momento. Su formato de respuesta es de opción múltiple, lo que permite diferenciar entre respuestas correctas de Teoría de la Mente (ToM) y tres tipos diferentes de errores: hipermentalización (atribuir un estado mental sin que haya una explicación para ello), hipomentalización (atribuir un estado mental erróneo) y ausencia total de mentalización (atribuir a situaciones sociales y estados mentales explicaciones puramente físicas).

Para clarificar este formato de opción múltiple en la validación en castellano de la MASC, se describen las cuatro posibles respuestas para un ítem específico en la Figura 6:

Figura 6

Ejemplo de Ítem de la MASC

<p>¿Qué siente Sandra?</p> <p>a) El corte de pelo no le queda tan bien (ausencia de mentalización).</p> <p>b) Está contenta por el cumplido (hipomentalización).</p> <p>c) Le exaspera que él esté coqueteando de forma tan insistente (hipermentalización).</p> <p>d) Se siente halagada, pero de alguna manera la toma por sorpresa (mentalización correcta).</p>

Nota: ítem obtenido de la Película para la Evaluación de la Cognición Social de Lahera et al. (2014).

Según la validación en castellano del instrumento MASC, los puntajes promedio en controles sanos son 33.56 para respuestas de mentalización correcta, 6.3 para errores de hipermentalización, 3,4 para errores de hipomentalización y 1,7 para errores de ausencia de mentalización. Para la validación española, se encontró una fiabilidad de 0,86 (alfa de Cronbach), fuertes correlaciones con otras medidas de cognición social, como el *Test de las Historias de Happé* (Happé, 1994), el *Test de la Mirada* (Baron-Cohen (2001) y el *Pictures of Facial Affect Test* (Ekman y Friesen, 1976), y una buena fiabilidad test-retest.

Para el grupo clínico, se evaluó además la sintomatología ansiosa y depresiva, la severidad del trastorno, el funcionamiento o nivel de actividad general, la impulsividad, los años de duración del trastorno y la presencia de conducta autolítica (intentos de suicidio y ANS).

La sintomatología ansiosa se evaluó mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton (*Hamilton Anxiety Scale*; HARS; Hamilton, 1959; versión en castellano de Lobo et al. 2002). Se trata de una escala semiestructurada heteroaplicada que evalúa la severidad de la ansiedad de una forma global en pacientes que reúnan criterios de ansiedad o depresión. Está compuesto por 14 ítems, de los cuales 13 hacen referencia a signos y síntomas de ansiedad y el último valora el comportamiento del paciente durante la entrevista según las impresiones del entrevistador. La evaluación de los síntomas se realiza mediante una escala tipo Likert (0-4), y la puntuación total es la suma de las de cada uno de los ítems. No existen puntos de corte para distinguir población con y sin ansiedad, y el resultado debe

interpretarse como una cuantificación de la intensidad. Su versión en castellano presenta adecuados índices de validez y fiabilidad, con una consistencia interna (alfa de Cronbach) de 0,89 y una fiabilidad test-retest y entre observadores (coeficiente de correlación intraclase) de 0,92.

La sintomatología depresiva mediante la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; MADRS; Montgomery y Asberg, 1979; versión en castellano de Lobo et al. 2002). Se trata de una escala heteroaplicada de 10 ítems que evalúa síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo. La evaluación de los síntomas se realiza mediante una escala tipo Likert (0-6), y la puntuación total es la suma de las de cada uno de los ítems. No existen puntos de corte para distinguir población con y sin depresión, y el resultado debe interpretarse como una cuantificación de la intensidad. Su versión en castellano presenta adecuados índices de validez y fiabilidad, con una consistencia interna (alfa de Cronbach) de 0,88 y una fiabilidad test-retest y entre observadores (coeficiente de correlación intraclase) de 0,94 y 0,98, respectivamente.

La severidad del trastorno se midió con la Escala Global Clínica para el Trastorno Límite de la Personalidad (*Clinical Global Impression for Borderline Personality Disorder*; CGI-BPD; Guy, 1976; versión en castellano de Pérez et al., 2007), diseñada con el objetivo de evaluar tanto la severidad como el cambio postintervención en pacientes con diagnóstico de TLP. Está compuesta por 10 ítems que puntúan los nueve dominios psicopatológicos relevantes del TLP y una puntuación global adicional. Las puntuaciones van del 1 al 7, siendo: 1) Normal, nada enfermo; 2) Al límite de la enfermedad; 3) Mediantemente enfermo; 4) Moderadamente enfermo; 5) Marcadamente enfermo; 6) Severamente enfermo; 7) Entre los sujetos más extremadamente enfermos. Su versión en castellano muestra buenos índices de validez, fiabilidad (alfa de Cronbach de 0,85 y 0,89; coeficiente de consistencia interna: 0,86 y 0,78), una adecuada sensibilidad al cambio y una estructura factorial de dos factores que explican el 67,4% de la varianza total.

El funcionamiento se evaluó a través de la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento (*Global Assessment Functioning Scale*; GAF; Hall, 1995; versión en castellano de Bobes, 2002). Se trata de una escala heteroaplicada utilizada para evaluar el nivel de actividad general (físico y mental). Esta escala se evalúa con puntuaciones del 0 al 100, siendo 0 el estado más grave y 100 el estado más saludable (ver Anexos, Tabla suplementaria 2). La puntuación se realiza en base a la actividad del paciente en los últimos 7 días. La interpretación se realiza en función de la gravedad de los síntomas y el nivel de

funcionamiento del paciente. El coeficiente de correlación intraclase oscila entre 0,61 y 0,91, y ha demostrado una adecuada sensibilidad al cambio, además de ser un buen predictor de reingreso hospitalario.

Para evaluar la impulsividad se utilizó la Escala de Impulsividad de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale*, BIS-11; Barratt, 1995; versión en castellano de Oquendo et al., 2001). El BIS-11 es una escala autoaplicada elaborada para la evaluación de la impulsividad. Consta de 30 ítems que se evalúan a través de una escala tipo Likert de cuatro puntos. Estos ítems se agrupan en tres subescalas: Impulsividad cognitiva, Impulsividad motora e Impulsividad no planeada. Presenta unas propiedades psicométricas adecuadas, encontrando en la validación española unos parámetros de fiabilidad adecuados, con una consistencia interna elevada (alrededor de 0,8), y con una fiabilidad test-retest tras dos meses de 0,89. Con relación a la validez; la equivalencia lingüística, la equivalencia conceptual y la equivalencia de la escala fueron adecuadas, oscilando la proporción de concordancia entre la versión inglesa y la castellana entre 0,67 y 0,80.

Por último, la recogida de otras variables clínicas como los años de duración del trastorno, y la presencia de conducta autolítica en el grupo clínico se realizó a través de la consulta de su historial médico, a través del registro de los intentos de suicidio y ANS.

5. Variables biológicas

Paralelamente, se midieron los niveles plasmáticos de oxitocina (OXT) y la expresión proteica de su receptor (OXTR). Las muestras de células mononucleares de sangre periférica fueron fraccionadas primero en extractos citosólicos y nucleares, como se describe los artículos previamente publicados de Díaz-Marsá et al. (2012) y García-Bueno et al. (2014). Los niveles de proteínas de los extractos citosólicos se midieron utilizando el método de Bradford, basado en la unión de proteínas con el tinte. Para los análisis de Western Blot, se cargaron 15 µg de extractos citosólicos en un gel de electroforesis. Una vez separadas según el peso molecular, las proteínas de los geles se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Transfer Pack, Bio-Rad, Hercules, CA, EE. UU.) con un sistema de transferencia semiseco (Bio-Rad) y fueron bloqueadas en un 5% de BSA durante 1.5 horas. Posteriormente, las membranas se incubaron durante la noche a 4°C con anticuerpos específicos del receptor de la oxitocina (1:750 BSA 0.5%, sc515809, SCB) y β-actina (1:15,000, A5441, Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.). Después de lavarlas con una solución de TBSTween, las membranas se incubaron con los anticuerpos secundarios

conjugados con peroxidasa durante 90 minutos a temperatura ambiente y se revelaron con el kit Cytiva Lifescience™ Amersham™ ECL™ Prime, siguiendo las instrucciones del fabricante. Las imágenes de las membranas se capturaron utilizando un sistema Odyssey Fc (Li-COR Biosciences, Alemania) y se cuantificaron mediante densitometría (software NIH ImageJ). La β -actina se utilizó como control de carga. Todos los ensayos de Western Blot se realizaron al menos tres veces en pruebas independientes, y las densitometrías se expresan en % respecto al grupo control.

6. Análisis de datos

6.1. Análisis de datos Estudio 1

En primer lugar, la muestra fue descrita utilizando medias y desviaciones típicas para las puntuaciones cuantitativas y proporción de casos para las variables categóricas.

En segundo lugar, la muestra clínica y la muestra control se compararon entre sí a través de sus características sociodemográficas mediante la prueba t de Student para la edad y la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas (sexo, estado civil, ocupación y nivel de estudios). El tamaño del efecto se estimó usando el d de Cohen para variables continuas y el V de Cramer para variables categóricas.

A continuación, se comparó el rendimiento en la tarea de cognición social – es decir, las respuestas correctas de mentalización y los tipos de errores de mentalización- entre el grupo clínico y la muestra control utilizando la prueba t de Student para diferencias de medias.

Por último, se realizó un análisis de regresión lineal para el grupo clínico, con el objetivo de estudiar la relación entre los estilos de respuesta en la prueba de cognición social con las variables clínicas de severidad, nivel de funcionamiento o actividad, años de duración del trastorno y sintomatología ansioso-depresiva. Para todas las regresiones, el criterio de información de Akaike (*Akaike Information Criterion; AIC*) se utilizó para respaldar si el modelo de regresión con las covariables tenía más capacidad explicativa que el modelo sin covariables. Se utilizó R^2 ajustado como estimación del tamaño del efecto y la estimación de la razón de probabilidades (Odds Ratio; *OR*) para explorar la magnitud de la carga.

Los análisis se realizaron utilizando el software R v. 4.1.2, con los paquetes lmer4, psych y ggplot2.

6.2. Análisis de datos Estudio 2

En primer lugar, la muestra fue descrita utilizando medias y desviaciones típicas para las puntuaciones cuantitativas y proporción de casos para las variables categóricas.

Para el análisis de los datos, se clasificó a los pacientes en dos condiciones: presencia/ausencia de ANS, y presencia/ausencia de intentos de suicidio. En segundo lugar, los grupos se compararon entre sí a través de sus características sociodemográficas mediante la prueba *t* de Student para la edad y la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas (sexo, estado civil, ocupación y nivel de estudios). El tamaño del efecto se estimó usando el *d* de Cohen para variables continuas y el *V* de Cramer para variables categóricas.

A continuación, se llevó a cabo una imputación de valores perdidos mediante imputación múltiple (Sterne et al., 2009). Pese a que solo había una ausencia del 4.79% de los valores, si no se hubiera realizado la imputación, 44 casos no podrían haber sido incluidos en el análisis, habiéndose eliminado la mitad de la muestra. Este tipo de técnicas han demostrado ser útiles incluso en muestras pequeñas (McNeish, 2017). En concreto, se utilizó la técnica de “Bagged threes” para realizar la imputación.

Posteriormente, se realizó un análisis estadístico mediante el uso de técnicas *machine learning*. Para ello, se utilizaron algoritmos de aprendizaje automático para clasificar a los pacientes según sus niveles en las variables dependientes de interés (presencia/ausencia de ANS y presencia/ausencia de intento de suicidio). El aprendizaje supervisado no tiene los supuestos restrictivos que sí tienen los métodos paramétricos tradicionales, por lo que se recomienda cuando hay un gran número de predictores estrechamente relacionados, como en nuestro caso (Jiang, et al., 2020). La variable de ANS se dicotomizó para el análisis (presencia/ausencia). Las variables continuas fueron escaladas para transformarlas a la misma métrica y las variables politómicas se binarizaron para el análisis.

Los análisis se basaron en validación cruzada. Para ello, la muestra se dividió para todos los algoritmos utilizados en una proporción de entrenamiento-prueba de 70/30. Se estimaron cuatro modelos independientes para cada factor: regresión logística, *random forest*, *support vector machines* (SVM) y *gradient boosting*. La regresión logística es un modelo estadístico para predecir la probabilidad una variable dicotómica en base una serie de variables independientes a las que se les asigna un peso en función de su importancia (Pardo Merino y Ruiz Diaz, 2012). *Random forest* es un algoritmo de aprendizaje

supervisado que se basa en la combinación de múltiples árboles aleatorios. Los árboles de decisión se basan en ir dividiendo los datos en subconjuntos más pequeños basado en las variables y sus niveles que mejor predicen o clasifican (variable dependiente binaria) la variable dependiente (Shehab et al., 2022). Las SVM es otro algoritmo que se basa en encontrar el hiperplano que mejor clasifique los datos (Shehab et al., 2022). Por último, el algoritmo *gradient boosting* se basa en la aplicación de árboles de decisión de forma secuencia, en la que cada modelo mejora el rendimiento del anterior (Mateo et al., 2021).

Los hiperparámetros utilizados para los modelos de *random forest*: número de características aleatorias (*mtry*) de 3, 4, 5 y 7; tamaño mínimo de nodo (*min.node.size*) = 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 y 30; y la función de división fue Gini. Para los modelos de árboles de *gradient boosting* (número de árboles = 500, 1000 y 2000), se probaron el ajuste (0.001, 0.01 y 0.1), la profundidad de interacción (*interaction.depth*) y el número mínimo de observaciones en los nodos (*n.minobsinnode*). Para SVM, los hiperparámetros probados fueron sigma (0.001, 0.01, 0.1, 0.5 y 1) y coste (1, 20, 50, 100, 200, 500 y 700). Se obtuvieron un total de 1750 remuestreos (5*7 soluciones) debido a los hiperparámetros.

Se realizó una validación cruzada iterativa de 10 pliegues para seleccionar el modelo óptimo, basado en su contribución relativa para explicar los resultados. Con este método, los datos se dividieron en 10 subconjuntos de entrenamiento; en cada iteración, un pliegue diferente de los datos se usa para la validación, mientras que los pliegues restantes se usan para el aprendizaje (Refaeilzadeh et al., 2009). Cada modelo se evaluó utilizando cinco repeticiones de validación cruzada de 10 pliegues para obtener una estimación confiable del rendimiento, lo que implicó ajustar el modelo 10x5 veces.

Se recomienda la validación cruzada de 10 pliegues para muestras pequeñas, ya que proporciona una varianza aceptable, bajo sesgo y es relativamente rápida de calcular (Kuhn y Johnson, 2013).

La selección de características en los algoritmos de regresión logística y *random forest* se basó en entrenar diferentes modelos con un subconjunto de características para encontrar la mejor combinación que proporcione el mejor rendimiento (Gevrey et al., 2003). Para el SVM y el algoritmo de *gradient boosting*, el área bajo la curva (*area under the curve; AUC*) se utilizó para determinar la selección de características (se seleccionó el modelo con mayor *AUC* para los predictores) (Tian et al., 2011; Castro-Martín et al., 2021).

La precisión de los algoritmos se comparó utilizando el *AUC* de cada modelo. La curva representa la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y la tasa de falsos positivos (1-especificidad). También se consideró que el modelo seleccionado debía alcanzar un porcentaje de aciertos superior al esperado por azar en cada variable (el obtenido asignando todos los casos a la clase mayoritaria).

Finalmente, el orden de importancia de las variables se obtuvo calculando el *AUC* para cada variable en el modelo.

Los análisis se realizaron utilizando el software R v. 4.1.2, con los paquetes *caret*, *purr*, *psych*, *recipes* y *ModelMetrics*.

6.3. Análisis de datos Estudio 3

En primer lugar, la muestra fue descrita utilizando medias y desviaciones típicas para las puntuaciones cuantitativas y proporción de casos para las variables categóricas.

En segundo lugar, se realizó una regresión lineal generalizada para estudiar la relación entre el rendimiento en la tarea de cognición social y los niveles de oxitocina plasmática, usando la edad, el sexo y la prescripción de tratamiento antipsicótico como covariables. De igual manera, se realizó una regresión lineal generalizada para estudiar la relación entre los niveles de la expresión proteica del receptor de oxitocina y el rendimiento en la tarea de cognición social, controlando por las mismas covariables. Las medidas de OXT y OXTR se transformaron en puntuaciones logarítmicas con el objetivo de mejorar la validez del modelo.

Para todas las regresiones, el criterio *AIC* se utilizó para respaldar que el modelo de regresión con las covariables tiene más capacidad explicativa que el modelo sin covariables. Se utilizó R^2 *ajustado* como estimación del tamaño del efecto y la estimación de *OR* para explorar la magnitud de la carga.

VII. Results

1. Study 1: Social cognition deficits in borderline personality disorder: clinical relevance

Sociodemographic (age, sex, relationship status, occupation and education level) and other relevant clinical variables of patients and controls are shown in Table 14.

Table 14

Sociodemographic and clinical sample data

		BPD (<i>n</i> = 82)		Controls (<i>n</i> = 47)		
		<i>m</i>	<i>sd</i>	<i>m</i>	<i>sd</i>	<i>t</i>
Age		28.89	8.56	23.06	2.03	4.28**
Duration of the disorder (years)		12.05	9.47	0	0	
Severity of the disorder		5.05	0.73	0	0	
Functioning level		60.33	5.89	0	0	
		Frequency				χ^2
Sex	Male	13.4%		8.5%		0.17
	Female	86.6%		91.5%		
Relationship status	Single/separated	9.8%		17%		0.21
	Married/partnered	90.2%		83%		
Occupation	Unemployed	78%		55.3%		21.60**
	Employed	7.4%		4.3%		
	Studying	14.6%		40.4%		
Educational level	High school/vocational training	51.2%		55.3%		0.032
	University or higher education	48.8%		44.7%		
Pharmacological treatment	Antipsychotics	72.1%		0%		
	Antidepressants	81.2%		0%		
	Antiepileptics	63.8%		0%		
	Benzodiazepines	69.1%		0%		

Note. BPD: borderline personality disorder; *n*: sample size; *m*: mean; *sd*: standard deviation; *t*: Student's t-test for difference of means; χ^2 : Chi-square test for intergroup comparisons; *: $p \leq .05$; **: $p \leq .01$.

Intergroup analyses showed significant differences in age ($t = 4.28, p < .01, d = 0.75$ and occupation ($\chi^2 = 21.60; p < .01; V = 0.24$). No significant differences were found in sex, relationship status nor educational level between groups.

Differences in social cognition task between borderline personality disorder patients (BPD) and controls were studied with Student's t -test (see Table 15).

Table 15

Differences in the MASC social cognition task between groups

	Group	<i>m</i>	<i>sd</i>	<i>t</i>	<i>d</i>
Correct mentalization	BPD	28.13	4.63	- 3.89**	- 0.93
	Control	32.02	3.19		
Hypermentalizing errors	BPD	8.17	3.13	1.34*	0.43
	Control	6.83	3.03		
Hypomentalizing errors	BPD	5.45	2.83	1.13*	0.4
	Control	4.32	2.81		
Absence of mentalization errors	BPD	3.11	2.28	1.18**	0.61
	Control	1.94	0.97		

Note. BPD: borderline personality disorder. *M*: mean. *DS*: standard deviation. *t*: Student's t -test. *: $p \leq .05$. **: $p \leq .01$.

The differences between the groups were significant for the scores for correct mentalization ($t = - 3.89; p < .001; d = - 0.93$), hypermentalizing errors ($t = 1.34; p < .05; d = 0.43$), hypomentalizing errors ($t = 1.13; p < .01; d = 0.4$) and absence of mentalization errors ($t = 1.18; p < .01; d = 0.61$), showing BPD patients fewer correct mentalization responses, and more hypermentalizing, hypomentalizing, and absence of mentalization errors than control subjects.

Finally, in the clinical group, the relationship between performance on the social cognition task and other relevant clinical variables -functioning, severity and anxious-depressive symptomatology- was analyzed using linear regression analysis (see Table 16). For all models, the assumptions of the linear regression model were tested and met.

Table 16

Relationship between performance on the social cognition task and relevant clinical variables in the clinical group

Correct mentalization			
	<i>Beta</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Functioning	.35	[- 0.5; 0.46]	2.84**
Duration of the disorder	- .25	[- 0.31; - 0.01]	- 2.01*
Severity	- .011	[- 2.75; 1.47]	- 0.69
Anxious symptomatology	.06	[- 0.06; 0.21]	0.40
Depressive symptomatology	- .09	[- 0.21; 0.06]	- 0.71
Hypermentalization errors			
	<i>Beta</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Duration of the disorder	- .04	[- 0.21; - 0.2]	- 3.14**
Severity	.12	[- 1.30; - 1.44]	0.9
Functioning	- .13	[- 0.21; 0.122]	- 1.05
Anxious symptomatology	.04	[- 0.11; 0.06]	0.29
Depressive symptomatology	.17	[- 0.03; 0.14]	1.37
Hypomentalization errors			
	<i>Beta</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Duration of the disorder	.47	[0.06; 0.4]	3.96**
Severity	.14	[- 0.97; 1.58]	1.14
Functioning	- .16	[- 0.21; 0.09]	- 1.37
Anxious symptomatology	- .04	[- 0.09; 0.08]	- 0.28
Depressive symptomatology	- .01	[- 0.09; 0.08]	- 0.08
Absence of mentalization errors			
	<i>Beta</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Duration of the disorder	.41	[0.06; 0.21]	3.44**
Functioning	- .29	[- 0.20; 0.06]	- 2.39*
Severity	.16	[- 0.51; 1.62]	0.30
Anxious symptomatology	- .11	[- 0.11; 0.03]	0.46
Depressive symptomatology	.04	[- 0.04; 0.09]	0.78

Note. C.I.: confidence interval. *t*: Student's *t*-test. *: $p \leq .05$. **: $p \leq .01$.

For correct mentalization responses, the variables of functioning ($\beta = .35, t = 2.84, p < .01$) and duration of the disorder ($\beta = -.25, t = -2.01, p < .05$) were significant for the model. The functioning showed a direct relationship, whereas duration of the disorder was inversely related to correct mentalization responses.

The duration of the disorder showed a significant inverse relationship for the hypermentalization error model ($\beta = -.04, t = -3.14, p < .01$), while the relationship was direct for the hypomentalization error model ($\beta = .47, t = 3.96, p < .01$).

Finally, contrary to correct mentalization responses, functioning showed an inverse relationship ($\beta = -.29, t = -2.39, p < .05$) with absence of mentalizing errors, whereas duration of the disorder was directly related ($\beta = .41, t = 3.44, p < .01$).

2. Study 2: Social cognition as a risk factor for self-injurious behavior in borderline personality disorder: an exploratory analysis with machine learning

The differences in the sociodemographic and clinical variables between groups are shown in Table 17.

Table 17

Sociodemographic and clinical variables of patients with and without self-injurious behavior

	With NSSI	Without NSSI	With suicide attempts	Without suicide attempts
	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 31	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 13
Frequency				
Female	84.78%	87.10%	88.89%	69.23%
Single status	67.39%	67.74%	69.84%	61.54%
Partnered status	32.61%	32.26%	30.16%	38.46%
High school/vocational training	69.56%	70.97%	69.84%	69.23%
University or higher education level	30.44%	29.03%	30.16%	30.77%
<i>m (sd)</i>				
Age	28.54 (7.38)	28.35 (10.30)	27.94(8.03)	31.46 (11.10)
Correct mentalization responses	28.70 (4.60)	27.03 (6.26)	28.19 (4.78)	27.69 (7.76)
Hypermentalization errors	8.04 (2.80)	7.58 (3.52)	8.05 (3.03)	6.46 (2.78)
Hypomentalization errors	5.09 (2.76)	6.19 (2.89)	5.37 (2.95)	6.38 (2.33)
Absence of mentalization errors	3 (2.13)	3.87 (2.94)	3.23 (2.21)	3.92 (3.77)
Impulsivity	72.24 (16.80)	62.57 (14.87)	67.13 (17.60)	73.89 (10.22)
Severity of the disorder	5.11 (0.73)	4.96 (0.75)	5.12 (0.76)	4.67 (0.50)
Functioning	60.14 (5.91)	60.62 (5.95)	59.80 (5.89)	63.33 (5.59)
Anxious symptomatology	37.59 (12.91)	32.00 (13.57)	35.59 (13.03)	33.33 (15.81)
Depressive symptomatology	34.53 (11.08)	32.13 (13.57)	33.18 (11.11)	31.83 (10.48)

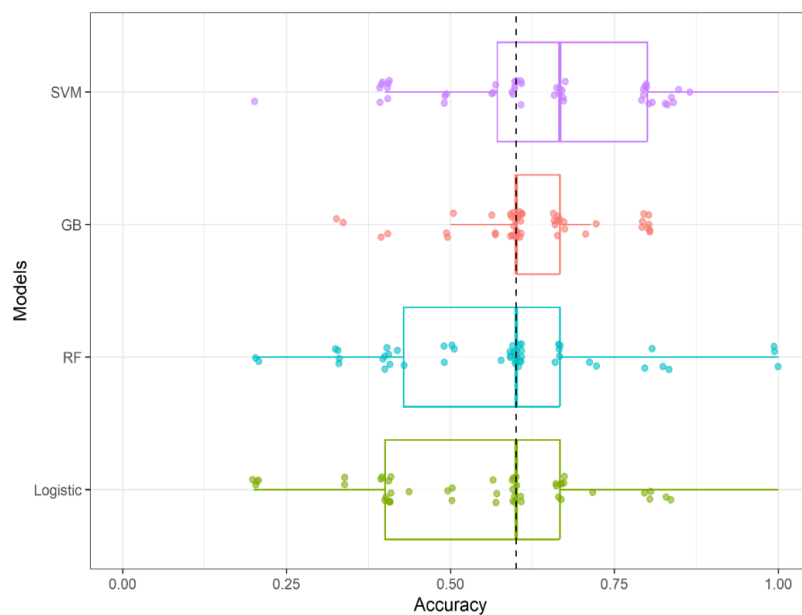
Note. NSSI: non-suicidal self-injury; *n*: sample size; *m*: mean; *sd*: standard deviation; *t*: Student's *t*-test for difference of means; χ^2 : Chi-square test for intergroup comparisons; *: $p \leq .05$; **: $p \leq .01$.

Significant differences were found in the impulsivity variable between patients with/without non-suicidal self-injury (NSSI) ($t = - 2.28$; $p < .05$, $d = - 0.60$), with the highest levels of impulsivity in patients with NSSI. No differences were found between groups for the rest of the clinical and sociodemographic variables.

Finally, supervised learning models were used to classify patients into two conditions (i.e., presence/absence of NSSI and presence/ absence of suicide attempt), estimating independent models for each estimation algorithm: logistic regression, random forest, support vector machines (SVM), and gradient boosting. As a result, some models showed a value above the baseline level (60 %) for the NSSI outcome (see Figure 7), being the model selected, the one based on supported vector machine ($AUC = 0.66$) with $C = 100$ and $\sigma = 0.001$ (see Supplementary tables 3 to 6 and Supplementary figures 1 and 2).

Figure 7

Accuracy model from patients with and without NSSI

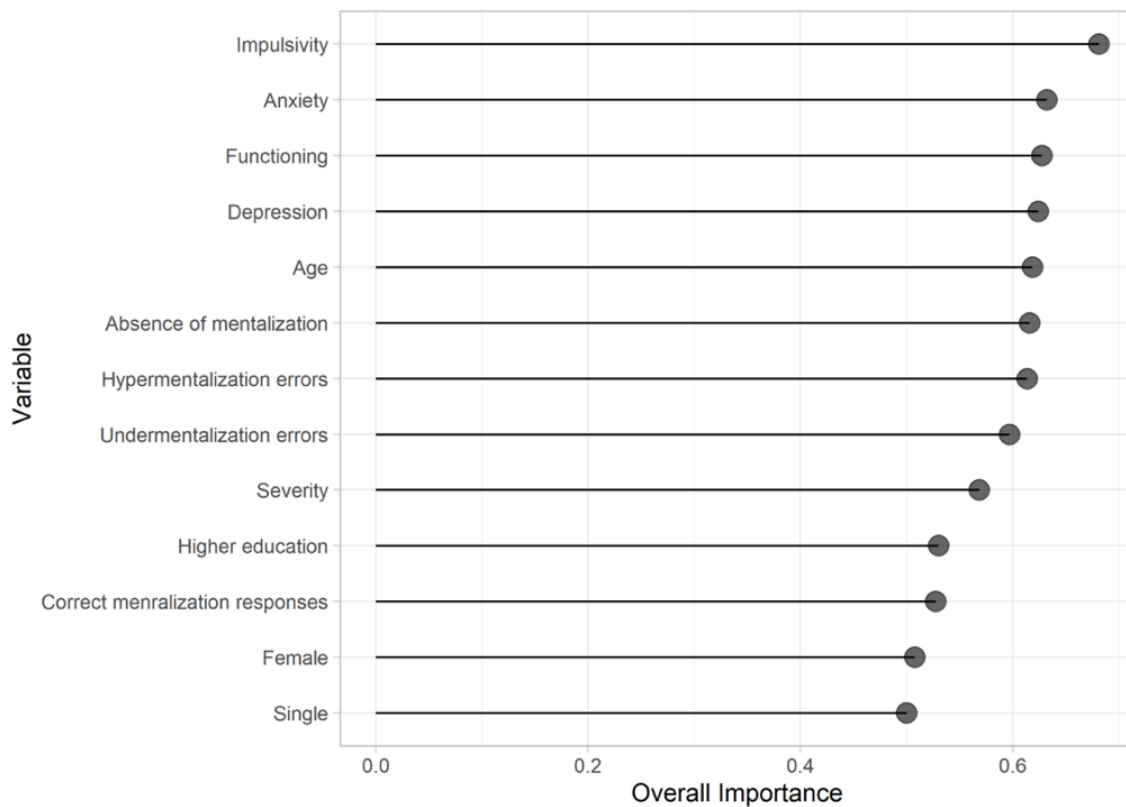


Note. The figure compares the accuracy distributions obtained from the different supervised learning models. Each box represents the interquartile range (IQR), that is, the middle 50% of the accuracy values obtained across the cross-validation folds. The horizontal line inside each box indicates the median accuracy, while the whiskers extend to the minimum and maximum values excluding outliers. The individual points represent the observed accuracy values for each fold, with outliers plotted as points outside the whiskers. In the case of the SVM model, the median line is distinctly visible due to the data distribution, whereas in the other models it overlaps with one of the quartiles and is therefore not visually distinguishable. The dashed vertical line represents the baseline level (0.60). SVM = support vector machine; GB = gradient boosting; RF = random forest.

The importance analysis revealed that the clinical variables had a greater importance followed by social cognition variables. The order of importance of the variables was: impulsivity ($AUC = 0.68$), anxious symptomatology ($AUC = 0.63$), functioning ($AUC = 0.63$), depressive symptomatology ($AUC = 0.62$), age ($AUC = 0.62$), absence of mentalization errors ($AUC = 0.62$), hypermentalization errors ($AUC = 0.61$) and hypomentalization errors ($AUC = 0.60$) (see Figure 8).

Figure 8

Variable importance in supported vector machine model for patients with and without NSSI

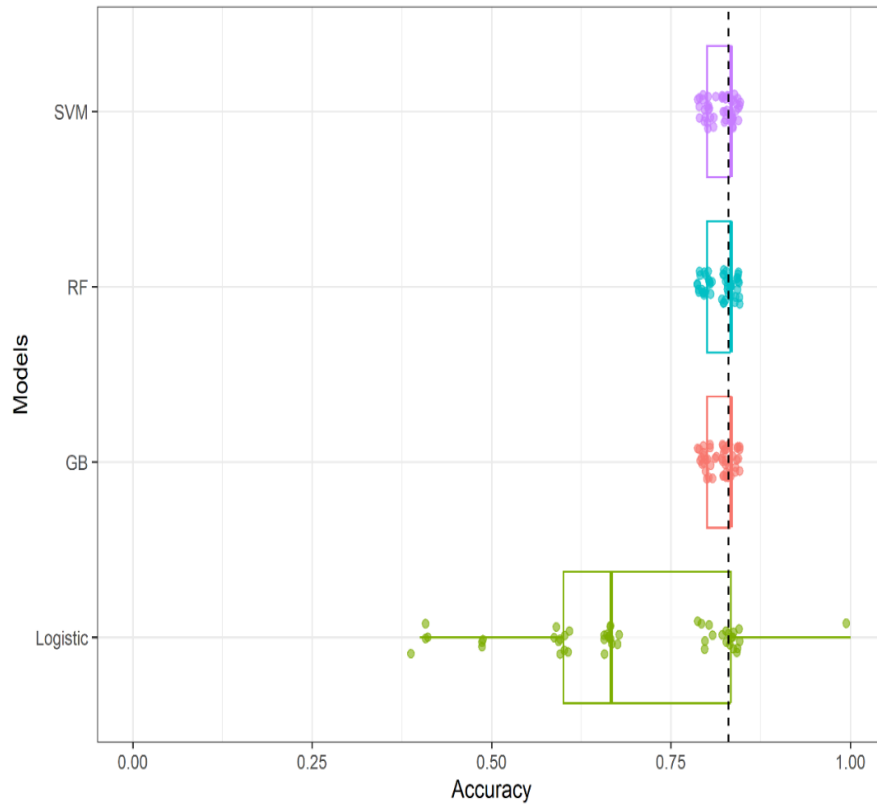


Note. The figure shows the order of importance of the variables in the model.

For suicide attempts no one of the algorithms showed a fit above the baseline (83%) (see Figure 9).

Figure 9

Accuracy model from patients with and without NSSI



Note. The figure compares the accuracy distributions obtained from the different supervised learning models. Each box represents the interquartile range (IQR), corresponding to the middle 50% of the accuracy values obtained across the cross-validation folds. The horizontal line inside each box indicates the median accuracy, and the whiskers extend to the minimum and maximum non-outlier values. The individual dots represent the accuracy scores for each fold, with outliers plotted as points outside the whiskers. As in Figure 7, the median line is more clearly visible in some models (e.g., SVM) due to differences in data dispersion, while in others it overlaps with one of the quartiles and may not be visually distinguishable. The dashed vertical line represents the baseline level (0.83). SVM = support vector machine; GB = gradient boosting; RF = random forest.

3. Study 3: Decreased oxytocin levels related to social cognition impairment in borderline personality disorder

Table 18 shows descriptive sociodemographic, clinical and biochemical data of the sample.

Table 18

Description of sociodemographic, clinical and biochemical data of the sample

Borderline personality disorder (N = 33)			
		%	
Sex	Male	18.2%	
	Female	81.8%	
Marital status	Single/separated	66.6%	
	Married/Partnered	33.4%	
Current activity	Unemployed	76.6%	
	Employed	6.7%	
	Studying	16.7%	
Educational level	High school/vocational training	73.3%	
	University or higher education	26.7%	
Pharmacological treatment	Antidepressants	80%	
	Antipsychotics	43.3%	
	Antiepileptics	40%	
	Benzodiazepines	70%	
		<i>M</i>	<i>DS</i>
Age		28.85	8.83
Social cognition task	Correct mentalization	27.61	5.8
	Hypermentalization errors	8.58	2.96
	Hypomentalization errors	5.33	3.16
	Absence of mentalization errors	3.52	2.82
Others	Severity of the disorder	5.05	0.73
	Functioning level	60.33	5.89
Biochemical variables	Oxytocin	138.72	334.61
	Oxytocin receptor	84.33	29.59

Note. N: sample size; M: mean; DS: standard deviation.

The relationships between performance on the social cognition task and plasma levels of oxytocin and protein expression of its receptor along with other clinically relevant covariates-age, sex, antipsychotic treatment-were studied using generalized linear regression models.

Models including plasma oxytocin levels were not significant. However, the generalized linear regression model for protein expression levels of its receptor with covariates were significant, showing an inverse and significant relationship between the receptor and hypermentalization errors ($OR = 0.90$; $t = - 2.38$; $p < 0.05$) (see Table 19). That is; the lower the levels of oxytocin receptor protein expression, the more hypermentalization errors.

According to the Akaike information criterion (AIC), the model with covariates is the one that best explains the probability of make hypermentalization responses ($AIC = 19.01$), as it has a lower AIC index than the model without covariates ($AIC = 21.02$) (adjusted $R^2 = 0.17$).

For the other social cognition response types (correct mentalization, hypomentalization and absence of mentalization errors), neither oxytocin nor its receptor proved to be significant variables for the model.

Finally, age was a significant and indirect variable for the hypomentalization error model, ($OR = 1.37$; $t = 1.98$; $p = 0.05$), such that older BPD patients showed more hypomentalization errors.

Table 19

Relationship between social cognition task performance and oxytocin receptor protein expression and other clinically relevant variables

Correct mentalization			
	<i>OR</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Age	0.95	[0.86 – 1.05]	-1.04
Sex	1.21	[0.96 – 1.54]	1.7
Antipsychotics	0.86	[0.71 – 1.05]	-1.58
Oxytocin receptor	1.03	[0.96 – 1.09]	0.87
Hypermentalization errors			
	<i>OR</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Age	0.99	[0.86 – 1.14]	- 0.18
Sex	0.80	[0.58 – 1.12]	-1.37
Antipsychotics	1.28	[0.99 – 1.67]	1.95
Oxytocin receptor	0.90	[0.83 – 0.99]	- 2.38*
Hypomentalization errors			
	<i>OR</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Age	1.37	[0.99 - 1.90]	1.98*
Sex	0.77	[0.36 - 1.65]	- 0.7
Antipsychotics	1.26	[0.69 - 2.32]	0.8
Oxytocin receptor	1.02	[0.83 - 1.25]	0.20
Absence of mentalization errors			
	<i>OR</i>	C.I. 95%	<i>t</i>
Age	1.12	[0.82 – 1.54]	0.72
Sex	0.69	[0.33 – 1.45]	-1.04
Antipsychotics	1.24	[0.68 - 2.25]	0.74
Oxytocin receptor	1.07	[0.88 - 1.31]	0.74

Note. *OR*: Odds ratio; C.I.: confidence interval; *: $p \leq .05$.

VIII. Discusión

1. Alteraciones en la cognición social en el TLP más allá de la hipermentalización: delineando el perfil clínico

En relación con el **Estudio 1** de este trabajo, nuestros resultados confirmaron un déficit en cognición social en el grupo de pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP), en línea con los resultados obtenidos en otros estudios realizados también con el instrumento *Movie for the Assessment of Social Cognition* (MASC; Dziobek et al., 2006) (Andreou et al., 2015; Quek et al., 2019; Sharp et al., 2011; Somma et al., 2019). Concretamente, los resultados de nuestro estudio mostraron menores respuestas correctas mentalizadoras y mayores errores de hipermentalización, hipomentalización y de ausencia de mentalización en el grupo de pacientes con TLP.

Estos resultados resultan especialmente novedosos, debido a que, hasta ahora, los estudios previamente mencionados solo habían reportado errores de hipermentalización asociados a los pacientes con TLP (Andreou et al., 2015; Quek et al., 2019; Sharp et al., 2011; Somma et al., 2019), de acuerdo con el modelo de Sharp y Vanwoerden (2015) de hipermentalización en el TLP. Este modelo, basado en el modelo de la mentalización de Fonagy y Bateman (2008), sugiere que, al no integrar adecuadamente su propia mentalización con la de los demás, los individuos con TLP tienden a proyectar sus propios estados mentales en los otros, resultando en una sobreatribución de las intenciones o hipermentalización.

Sin embargo, el modelo de Sharp y Vanwoerden (2015) se basa en los resultados del estudio sobre alteraciones en la cognición social en adolescentes con rasgos límites de personalidad de Sharp et al. (2011). En este estudio, la muestra estaba formada por 111 adolescentes de entre 12 y 17 años (edad media = 15.5 años; $DT = 1.44$ años), de los cuales solo el 23% cumplía con los criterios para el diagnóstico de TLP. Del mismo modo, los estudios posteriores de Quek et al. (2019) y Somma et al. (2019) también fueron realizados con población adolescente.

Por el contrario, nuestro estudio se basó en una muestra clínica de 82 adultos con diagnóstico primario de TLP, que se encontraban en tratamiento ambulatorio de hospital de día, con una media de edad de 28.89 años ($DT = 8.56$). Además, como puede observarse en la tabla de características sociodemográficas de la muestra (ver Tabla 14), el grupo clínico mostraba elevados niveles de gravedad y dificultades en el funcionamiento moderadas. Es decir, nuestro estudio permitió explorar una muestra clínica real, con

población adulta, con más estabilidad y validez diagnóstica y con mayor gravedad y afectación en el funcionamiento.

Por último, nuestros resultados difieren con los estudios realizados con pruebas más simples que recogen dominios más limitados de la cognición social, como las pruebas de reconocimiento facial de emociones (Daros et al., 2013), o los estudios de decodificación de estados mentales mediante el RMET (Baez et al., 2015; Berenson et al., 2018; Duque-Alarcón et al., 2019; Németh et al., 2020; Preißler et al., 2010; Quek et al., 2019; Schilling et al., 2012), en donde el déficit no está tan claro debido a que los estudios encontraron resultados contradictorios. Lo mismo ocurre con los estudios realizados con otros instrumentos, como el Test Faux-Pas (Anupama et al., 2018; Baez et al., 2015; Harari et al., 2010; Németh et al., 2020; Petersen et al., 2016; Pluta et al., 2018; Yeh et al., 2017), el Test de las Historias de Happé (Arntz et al., 2009) o las creencias de primer y segundo orden (Anupama et al., 2018; Hillmann et al., 2020), donde los resultados son altamente inconsistentes y multitud de estudios no muestran diferencias respecto a controles. Esto refleja la necesidad de utilizar tareas complejas para el estudio de la cognición social en personas con TLP, que integren diversos componentes de la cognición social de forma dinámica, mediante un instrumento de alta validez ecológica, como es el caso de la MASC.

Nuestro trabajo también tenía como objetivo el estudio de la relación entre el rendimiento en la tarea de cognición social en pacientes con TLP y variables clínicamente relevantes como la gravedad del trastorno, el nivel de funcionamiento, la duración del trastorno y la inestabilidad emocional (síntomas de ansiedad y depresión).

Nuestros resultados mostraron que los años de duración del trastorno se asociaban inversamente con los errores de hipermentalización y directamente con los errores de hipomentalización y de ausencia de mentalización. Es decir, parece que los pacientes que se encuentran en etapas más tempranas del diagnóstico muestran una tendencia a sobreatribuir estados mentales (hipermentalización), mientras que los pacientes más crónicos muestran una tendencia a infraatribuir estados mentales (errores de hipomentalización y de ausencia de mentalización). Por otro lado, los errores de ausencia de mentalización se relacionaron también con un mayor deterioro en el funcionamiento. Tomando en cuenta estos resultados, los errores por hipermentalización podrían representar un grado de sintomatología más leve que los errores de hipomentalización o ausencia de mentalización. En este sentido, nuestros resultados muestran que a medida que la evolución del trastorno se prolonga, aparecen los errores de inframentalización, más

similares a los déficits característicos de las personas con trastornos del espectro autista (TEA).

De esta manera, nuestros resultados parecen ser coherentes con los obtenidos en los estudios de Quek et al. (2019), Sharp et al. (2011) y Somma et al. (2019) anteriormente descritos, ya que, al tratarse de estudios realizados con población adolescente, estos se encontrarían en etapas más iniciales del trastorno, por lo que estarían caracterizados por esos errores de hipermentalización.

En definitiva, nuestros resultados muestran que a medida que se desarrolla y evoluciona el trastorno, con el tiempo se observan fallos cada vez más severos en la capacidad de comprender los estados mentales. Los resultados resultan consistentes con el modelo de desarrollo del TLP basado en la mentalización de Fonagy y Bateman (2008), según el cual los pacientes con TLP con trauma complejo y disfunciones en el sistema de apego tienden a presentar una mayor gravedad y una peor evolución. La falta de congruencia entre las emociones del niño y la respuesta emocional del cuidador interfiere en el desarrollo de la mentalización. Nuestros hallazgos, al mostrar un deterioro progresivo de la mentalización vinculado a la larga evolución del trastorno y a la pérdida de la funcionalidad, respaldan empíricamente este modelo teórico

Por otro lado, Roepke et al. (2013) afirma que los déficits en la cognición social tienen un papel central en las dificultades interpersonales y la regulación emocional en las personas con TLP. En línea con el modelo de Fonagy y Bateman (2008), Roepke et al. (2013) plantea que el trauma tiene un impacto negativo en la cognición social (especialmente, en aquellos pacientes que presentan sintomatología postraumática, basándose en los resultados del estudio de Preißler et al. (2010).

Asimismo, los pacientes con TLP históricamente han sido asociados con trastornos relacionados con el estrés (Pietrzak et al., 2011; Snoek et al., 2020), encontrándose endofenotipos relacionados con el estrés, como cambios en los niveles de cortisol (Carrasco et al., 2007), en la expresión proteica de receptores de glucocorticoides (López-Villatoro et al., 2022), en los niveles de ciertos parámetros inflamatorios (MacDowell et al., 2020) y en los niveles plasmáticos de oxitocina y la expresión proteica del receptor de oxitocina (Carrasco et al., 2020).

No obstante, los déficits de inframentalización también podrían reflejar cierta relación con trastornos del neurodesarrollo. Algunos estudios (Vegni et al., 2021) han detectado un

subgrupo de pacientes con diagnóstico de TLP que mostraban dificultades importantes en la Teoría de la Mente (ToM). Muchos de los pacientes en este subgrupo también presentan características sintomáticas y signos de los trastornos TEA que no habían sido previamente detectados durante su infancia.

La literatura informa que la presencia de rasgos de TEA en el TLP aumenta el riesgo de suicidio en estos pacientes, y se ha relacionado con la exposición a abuso físico y/o sexual a lo largo de la vida (Dell'Osso et al., 2018). De hecho, algunos autores sugieren la presencia atípica de un diagnóstico de TEA en mujeres que puede confundirse con TLP, encontrando una comorbilidad del 10% entre ambos trastornos en mujeres con TLP y una alta resistencia al tratamiento, junto con una rigidez importante en la conducta autolítica (Bringmann et al., 2019). La detección de los fallos más graves en la mentalización, similares a los de pacientes con TEA en nuestro estudio, podría ser de gran importancia para identificar su asociación con rasgos autistas en este grupo de pacientes, con el objetivo de ajustar tratamientos que mejoren el pronóstico, reduzcan la sintomatología suicida y elaboren medidas de apoyo social específicamente diseñadas.

Por último, cabe mencionar que en el **Estudio 1** no se halló relación entre el rendimiento en la tarea de cognición social y la sintomatología ansioso-depresiva. Este dato resulta altamente relevante, ya que implica que el déficit en la mentalización en estos pacientes es una alteración específica del diagnóstico y no depende de otras alteraciones afectivas, ya que se han reportado déficits en mentalización en personas con depresión (Fischer-Kern y Tmej, 2019).

2. Alteraciones en la cognición social en el TLP asociadas a la conducta autolítica: búsqueda de marcadores fenotípicos

En relación con el **Estudio 2** de este trabajo, nuestros resultados, obtenidos mediante un enfoque estadístico altamente sofisticado (análisis de *machine learning*), sugieren que todos los tipos de errores de mentalización que se encontraban alterados en los pacientes con TLP del **Estudio 1** (hipermentalización, hipomentalización y ausencia de mentalización) contribuyen de manera modesta a la presencia de autolesiones no suicidas (ANS). Es decir, los pacientes con TLP que muestran dificultades para comprender los estados mentales (creencias, intenciones y emociones) tienden a tener un mayor riesgo de realizar ANS. Actualmente, el **Estudio 2** de este trabajo ha sido el primero en estudiar la relación entre la cognición social y la conducta autolítica en pacientes con TLP. Como se

explicaba previamente en el Estado del Arte de esta tesis, la conducta autolítica en el TLP es un fenómeno complejo, influido por múltiples variables, como la impulsividad y la inestabilidad emocional. El estudio de la conducta autolítica presenta retos metodológicos importantes, en particular debido a la dificultad de obtener muestras clínicas amplias que permitan realizar análisis multivariados. En este sentido, el *machine learning* ha surgido como un enfoque prometedor para afrontar las limitaciones de tamaño muestral en la investigación médica. Aunque esta metodología se ha aplicado en estudios psiquiátricos que involucran condiciones como el trastorno bipolar y la esquizofrenia, nuestro trabajo representa uno de los primeros estudios de *machine learning* en el contexto del TLP y la conducta autolítica.

Nuestros resultados concuerdan con el estudio de Thomas y Bonnaire (2023), quienes proponen que las ANS actúan como un regulador interpersonal e intrapersonal. Así, las autolesiones no suicidas serían un vehículo para enfrentar el malestar generado por relaciones interpersonales insatisfactorias y la sensibilidad al rechazo interpersonal característica de estos pacientes.

No obstante, la literatura científica informa de que las ANS en personas con TLP responden a motivaciones distintas (Kleindienst et al., 2008). Esto puede explicarse por el modelo comprensivo presentado en este estudio. En particular, la impulsividad fue la variable más estrechamente relacionada con la ANS, seguida por la ansiedad, el funcionamiento, la sintomatología depresiva y la edad. Además, el análisis comparativo de grupos reveló que la impulsividad fue una variable diferencial entre pacientes con y sin ANS, pero no se hallaron diferencias significativas en las demás variables.

Nuestros resultados son consistentes con los de Díaz-Marsá et al. y Andover et al., donde la impulsividad y los síntomas de ansiedad y depresión se relacionaron directamente con la ANS. Además, son congruentes con el modelo de Linehan (1993), según el cual, se espera que los pacientes más impulsivos y con mayor malestar emocional sufran niveles más altos de desregulación emocional, llevándolos a realizar ANS para intentar mitigar el sufrimiento y regular sus emociones.

Por tanto, se espera que los pacientes más impulsivos y con mayor malestar emocional sufran niveles más altos de desregulación emocional, lo que incrementa el riesgo de implicarse en ANS como forma de lidiar con estados mentales angustiantes y regular sus emociones. Por otro lado, también se espera que los pacientes con mayores dificultades

para manejar la vida diaria (disfuncionalidad) y de mayor edad presenten un riesgo superior de ANS. Los pacientes mayores suelen experimentar condiciones más crónicas, haber pasado por múltiples tratamientos infructuosos o no haber recibido un apoyo adecuado a medida que la sintomatología se agrava. Al mismo tiempo, tienden a ser los que presentan mayor grado de disfuncionalidad, muchos de ellos con cierto grado de discapacidad o incapacidad.

En definitiva, a la luz de nuestros resultados, la impulsividad, el malestar afectivo general y el nivel de funcionamiento se mantienen como los predictores más dominantes e importantes de la ANS. En otras palabras, los déficits en cognición social, aunque pueden ser primarios para explicar la disfunción interpersonal que caracteriza a los pacientes con TLP, parecen ser factores secundarios en la ANS.

Los resultados de este estudio son altamente novedosos, ya que, por primera vez, se utiliza una prueba compleja para el estudio de la cognición social en TLP para estudiar la relación entre estos déficits y las conductas autolíticas propias de estos pacientes. Dell'Osso et al. (2018) y Ryden et al. (2008) son los únicos estudios que se aproximan al estudio de esta cuestión. Sin embargo, ambos estudios muestran una asociación entre la conducta autolítica y los rasgos autistas, en lugar de utilizar una prueba específica de cognición social con alta validez ecológica y contextual. En este sentido, los rasgos autistas en pacientes con TLP pueden no solo estar relacionados con una cognición social deteriorada, sino también con una alta impulsividad o déficits en el rendimiento neurocognitivo.

Además, el modelo óptimo seleccionado para el análisis del **Estudio 2** no solo ha demostrado su efectividad en la clasificación y predicción de los pacientes de nuestra muestra, si no que establece un precedente metodológico para futuras investigaciones en psiquiatría y salud mental que se realicen con población clínica de similares características. La validación y replicación de este modelo en diferentes entornos clínicos y poblacionales permitiría ampliar su aplicabilidad y robustez en el ámbito de la salud mental.

Basándonos en los resultados de los **Estudios 1 y 2**, podríamos plantear la existencia de dos perfiles de pacientes con autolesiones no suicidas: un perfil más joven, caracterizado por errores de hipermentalización y elevados niveles de impulsividad y desregulación emocional; y otro perfil más crónico, más disfuncional, caracterizado por errores de hipomentalización y ausencia de mentalización, cuyas autolesiones son motivadas por el

sentimiento de soledad y la falta de conexión emocional. Considerando estas diferencias en los estilos de mentalización, será necesario adaptar las terapias para cada paciente de acuerdo con sus características clínicas.

3. Alteraciones en la cognición social y disfunciones en el sistema de oxitocina en el TLP: búsqueda de marcadores endofenotípicos

Los resultados del **Estudio 3** de este trabajo mostraron una relación inversa entre los errores de hipermentalización y los niveles de la expresión proteica del receptor de la oxitocina en sangre (OXTR). Es decir; menores niveles del OXTR se asociaron a una mayor presencia de errores de hipermentalización. Esta misma relación no ha sido detectada para los niveles de oxitocina en plasma, no obstante, la expresión de su receptor supone una mejor representación del funcionamiento general a nivel central del sistema de la oxitocina que los niveles de oxitocina en plasma, ya que esta última solo ofrece información acerca de los niveles de oxitocina en el momento de la extracción (es decir, se trata de una medida de estado, no de rasgo).

Como se ha mencionado previamente en el Estado del Arte, la literatura científica actual muestra que la oxitocina juega un papel importante en la cognición social humana, ya que se ha demostrado su utilidad en la mejora de las habilidades de detección de emociones (Di Simplicio et al., 2009; Guastella et al., 2009; Marsh et al., 2010; Schulze et al., 2011), la teoría de la mente (Domes et al., 2007; Feeser et al., 2015; Sun et al., 2020) y la empatía (Bartz et al., 2010; Feeser et al., 2015; Hurlemann et al. 2010).

Concretamente, en estudios previos con personas con TLP, ya se había detectado un déficit tanto en los niveles plasmáticos de la oxitocina como en los niveles de su receptor (Bertsch et al. 2013b; Carrasco et al.; 2020; Ebert et al., 2018; Jobst et al., 2016). Sin embargo, la relación entre el déficit en cognición social y el déficit en oxitocina en este grupo de pacientes no había sido estudiada hasta la fecha.

Según el modelo de Stanley y Siever (2010), la dificultad para interpretar correctamente las señales sociales en personas con TLP podría deberse a una disregulación del sistema de la oxitocina, vasopresina y opioide, afectando negativamente la capacidad de establecer relaciones saludables y de mantenerlas. En este sentido, la disfunción en el sistema de oxitocina podría hacer que las personas con TLP sean hipersensibles a las señales sociales negativas o ambivalentes, interpretándolas como amenazas.

Más allá de la cognición social, el déficit en el sistema de la oxitocina se ha relacionado con disfunciones tempranas del apego. Concretamente, Jobst et al. (2016) encontraron una relación entre la reducción de los niveles plasmáticos de oxitocina y la existencia de un estilo de apego desorganizado, característico de las personas con TLP. Además, se ha sugerido que su receptor puede ser un mediador general que module el impacto de la crianza en la psicopatología (Cataldo et al., 2018). Sin embargo, actualmente se desconoce si este déficit en el sistema de la oxitocina produce una vulnerabilidad biológica que contribuye a una hipersensibilidad emocional ante ciertas situaciones estresantes de la infancia, que conducen al desarrollo de un estilo de apego desorganizado, o si la vivencia continuada de situaciones estresantes y traumáticas producen, a largo plazo, una disfunción del sistema de la oxitocina.

De nuevo nuestros resultados resultan coherentes con la hipótesis de Fonagy y Bateman (2008), en donde el déficit en mentalización surge de experiencias tempranas de apego inseguro y trauma relacional, donde la falta de contingencia y sintonía emocional entre el cuidador y el niño interfiere en la capacidad de representar los estados mentales propios y ajenos. Este fracaso en la regulación interpersonal precoz podría no solo afectar el desarrollo interpersonal de la persona, sino también inducir alteraciones en el sistema oxitocinérgico.

Los resultados de nuestro estudio contribuyen a la endofenotipificación del TLP, planteando la posibilidad de nuevas dianas terapéuticas para la mejora de la cognición social en este grupo de pacientes. Sin embargo, los resultados encontrados hasta la fecha sobre la administración intranasal de oxitocina en pacientes con TLP son contradictorios, ya que en ocasiones se han encontrado reacciones paradójicas.

Por ejemplo, en algunos estudios de administración de oxitocina intranasal en pacientes con TLP se ha observado un incremento de la empatía afectiva y la motivación para la aproximación (Domes et al., 2019), una disminución de la hipersensibilidad a las amenazas sociales (Bertsch et al., 2013a) y la evitación de estas amenazas (Brüne et al., 2013). Sin embargo, en otros estudios parece aumentar la desconfianza y competitividad, especialmente en individuos con apego ansioso o antecedentes de negligencia emocional (Ebert et al., 2018). Esto sugiere que la oxitocina podría estar sobreactivando la sensibilidad social en las personas con TLP, haciéndolas más reactivas a posibles amenazas interpersonales (Stanley y Siever, 2010).

Aunque la investigación sobre la influencia de la oxitocina como posible vía de tratamiento para mejorar el desempeño interpersonal en personas con TLP parece una vía prometedora, es importante señalar que su estudio se encuentra aún en etapas iniciales. La mayoría de los estudios disponibles hasta la fecha han utilizado muestras muy reducidas, con un número de participantes que frecuentemente no supera los 15 individuos, lo que limita la generalización de los hallazgos y reduce la potencia estadística de los análisis (Bertsch y Herpertz, 2018).

En definitiva, aunque nuestros resultados son novedosos y prometedores, resulta esencial continuar en el estudio de la búsqueda de endofenotipos asociados al TLP, con el objetivo de mejorar el conocimiento clínico y señalar más específicamente las dianas terapéuticas.

4. Implicaciones clínicas y líneas futuras

En primer lugar, nuestros resultados reflejan que las personas con TLP muestran un déficit en cognición social, que no se debe a la presencia de sintomatología ansioso-depresiva, sino que es específico del diagnóstico de TLP. Este déficit podría explicar las dificultades interpersonales que caracterizan a las personas con TLP, por lo que las estrategias terapéuticas centradas en mejorar las habilidades de cognición social en personas con TLP podrían tener un impacto beneficioso en la mejora de la inestabilidad relacional, que a su vez tiene un impacto en su estabilidad emocional, la reducción de los sentimientos de vacío y en el establecimiento de una autoimagen más estable y positiva. Todo ello, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de las personas con TLP.

Además, este déficit en cognición social no responde simplemente a una sobreatribución de estados mentales, sino que se observan diferentes patrones de estilos de mentalización asociados a diferentes perfiles clínicos. La identificación de distintos errores de mentalización (hipermentalización, hipomentalización y ausencia de mentalización) en pacientes con TLP puede guiar la personalización de los enfoques terapéuticos. Por ejemplo, podrían plantearse intervenciones orientadas a reducir la hipermentalización, más enfocadas a pacientes más jóvenes, menos crónicos, con un perfil más impulsivo. Por otro lado, intervenciones orientadas a reducir los errores de inframentalización, enfocadas a pacientes más crónicos y con mayores dificultades en el funcionamiento.

En esta línea, en base a los resultados del **Estudio 2**, sugerimos que la combinación de la Terapia Dialéctico-Conductual (DBT) y la Terapia Basada en la Mentalización (MBT)

constituye un enfoque prometedor para abordar la heterogeneidad clínica del TLP. La DBT constituye un marco clínico específicamente diseñado para pacientes con TLP, cuyos principales objetivos son la desregulación emocional y la impulsividad. Se ha demostrado que la DBT es eficaz en la reducción del riesgo de intentos de suicidio y de la ANS en estos pacientes. Por otro lado, la MBT se centra en el desarrollo de habilidades sociales, la autoconfianza y la empatía, lo que se traduce en una mejora del funcionamiento general. En otras palabras, la DBT parece centrarse más en la estabilización de los síntomas clínicos y en abordar la conducta autolesiva, mientras que la MBT la complementa con habilidades que, aunque no impactan de manera directa en la autolesión, mejoran el bienestar social y el funcionamiento general de los pacientes con TLP.

Por último, la relación entre las alteraciones en el sistema de oxitocina y los déficits de cognición social en personas con TLP sugiere la necesidad de explorar terapias dirigidas a aumentar los niveles de oxitocina, a través de intervenciones farmacológicas específicas y enfoques terapéuticos que mejoren la capacidad de mentalización en estos pacientes.

5. Limitaciones

Cabe señalar algunas limitaciones de este trabajo, como el consumo de medicación por parte de los pacientes, que pudo influir de alguna manera en los resultados. Sin embargo, la retirada de estos medicamentos podría conllevar graves consecuencias clínicas. Para mitigar esta limitación, la medicación en los pacientes estudiados se limitó a la necesaria para lograr una estabilidad conductual moderada que permitiera su tratamiento psicológico en el Hospital de Día. No obstante, evitamos estudiar pacientes que mostraran signos de sedación o entecimiento. Además, en el **Estudio 3** sí se tuvo en cuenta el efecto de la medicación antipsicótica, introduciéndose como variable predictiva en los análisis de regresión, pero no fue significativa.

En cuanto al **Estudio 1**, existen diferencias sociodemográficas entre pacientes y controles, concretamente, la edad y la ocupación, encontrándose en el grupo control una mayor proporción de estudiantes, mientras que el grupo clínico presentaba mayores niveles de desempleo. Del mismo modo, la muestra control estaba formada por personas de menor edad. Estas limitaciones son propias del muestreo de oportunidad, debido a las dificultades en el reclutamiento de personas que se encuentren motivadas para realizar una evaluación psicológica de larga duración en donde es necesaria la aplicación de multitud de pruebas y la disponibilidad para acudir en horario de hospital de día.

En cuanto al **Estudio 2**, no se encontraron asociaciones entre las variables estudiadas en el modelo de intentos de suicidio. Estos resultados pueden parecer inesperados o contradictorios respecto a los obtenidos para las autolesiones no suicidas, sin embargo, pueden explicarse por las características de la muestra. Solo el 16,88% de los pacientes de nuestra muestra no tenían antecedentes de intentos de suicidio, dejando a ambos grupos muy desproporcionados y dificultando encontrar alguna tendencia. Planteamos que, si hubiera habido un grupo más grande de pacientes sin intentos de suicidio, los resultados serían similares a los obtenidos en las ANS. Sin embargo, las dificultades para obtener la muestra son intrínsecas a las características de estos pacientes. Además, el modelo óptimo seleccionado para el análisis en el **Estudio 2** presenta una utilidad predictiva limitada para fines de clasificación. No obstante, sienta las bases para futuras investigaciones en psiquiatría con poblaciones de características similares. La replicabilidad de este modelo en muestras más amplias y en diferentes contextos clínicos y poblacionales permitiría aumentar su aplicabilidad en el campo de la salud mental.

Para finalizar, mencionar también las limitaciones en el tamaño de la muestra del **Estudio 3** (N = 33). Esto se debe a la complejidad de la recogida de las muestras biológicas, ya que precisan de una extracción de sangre que supone ligeras molestias para los pacientes. Es frecuente que algunos pacientes accedan a participar en la evaluación psicológica del estudio, pero decidan no someterse a las pruebas de extracción.

IX. Conclusions

Thesis Conclusions

- Patients with borderline personality disorder (BPD) show deficits in social cognition.
- These deficits involve three types of mentalization errors: hypermentalization, hypomentalization, and absent mentalization.
- The more severe social cognition deficits are associated with longer disorder course and levels of functional impairment.
- Social cognition deficits in BPD are intrinsic to the disorder itself, not attributable to affective symptoms.
- Social cognition deficits have a moderate influence on non-suicidal self-injury in BPD patients, though this influence is smaller than that of other clinical variables such as impulsivity, age, functional impairment, and anxious-depressive symptoms.
- Deficits in social cognition in BPD are associated with alterations in the oxytocin system, specifically lower oxytocin receptor expression levels.

X. Referencias

- Abdi, Z., y Sharma, T. (2004). Social cognition and its neural correlates in schizophrenia and autism. *CNS spectrums*, 9(5), 335–343. <https://doi.org/10.1017/s1092852900009317>
- Aguilar-Raab, C., Eckstein, M., Geracitano, S., Prevost, M., Gold, I., Heinrichs, M., Bilderbeck, A., Ehlert, U., y Ditzen, B. (2019). Oxytocin Modulates the Cognitive Appraisal of the Own and Others Close Intimate Relationships. *Frontiers in neuroscience*, 13, 714. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00714>
- Allen, J. G., Fonagy, P., y Bateman, A. W. (2008). *Mentalizing in clinical practice*. American Psychiatric Publishing, Inc.
- Allport, G. W. (1937). *Personality: a psychological interpretation*. Holt.
- Altares, S. M. (2008). Los inicios de la comunicación y el lenguaje. *Psicología del desarrollo: desde el nacimiento a la primera infancia*, 129-157.
- Amad, A., Ramoz, N., Thomas, P., Jardri, R., y Gorwood, P. (2014). Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 40, 6–19. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.003>
- Amad, A., Thomas, P., & Perez-Rodriguez, M. M. (2015). Borderline Personality Disorder and Oxytocin: Review of Clinical Trials and Future Directions. *Current pharmaceutical design*, 21(23), 3311–3316. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150619093019>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fifth Edition*. APA.
- American Psychiatric Association (2023). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders* (Fifth Edition – Text revised). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (1st ed.). APA.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). APA.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). APA.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). APA.
- Andreo-Jover, J., Fernández-Jiménez, E., Bobes, J., Cebria, A. I., Crespo-Facorro, B., De la Torre-Luque, A., Díaz-Marsá, M., García-Ramos, A., Grande, I., González-Pinto, A., Jiménez-Treviño, L., Roberto, N., Ruiz-Veguilla, M., Palao-Tarrero, Á., y Pérez-Sola, V. (2024). Suicidal Behavior and Social Cognition: The Role of Hypomentalyzing and

- Fearlessness About Death. *Psicothema*, 36(4), 403–413.
<https://doi.org/10.7334/psicothema2024.82>
- Andreou, C., Kelm, L., Bierbrodt, J., Braun, V., Lipp, M., Yassari, A. H., y Moritz, S. (2015). Factors contributing to social cognition impairment in borderline personality disorder and schizophrenia. *Psychiatry research*, 229(3), 872–879.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.057>
- Anupama V, Bhola, P., Thirthalli, J., y Mehta, U. M. (2018). Pattern of social cognition deficits in individuals with borderline personality disorder. *Asian journal of psychiatry*, 33, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.03.010>
- Apperly, I. A., y Butterfill, S. A. (2009). Do humans have two systems to track beliefs and belief-like states?. *Psychological review*, 116(4), 953–970.
<https://doi.org/10.1037/a0016923>
- Arioli, M., Cattaneo, Z., Ricciardi, E., y Canessa, N. (2021). Overlapping and specific neural correlates for empathizing, affective mentalizing, and cognitive mentalizing: A coordinate-based meta-analytic study. *Human brain mapping*, 42(14), 4777–4804.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25570>
- Arntz, A., Bernstein, D., Oorschot, M., y Schobre, P. (2009). Theory of mind in borderline and cluster-C personality disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 197(11), 801–807. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181be78fb>
- Badoud, D., Luyten, P., Fonseca-Pedrero, E., Eliez, S., Fonagy, P., y Debbané, M. (2015). The French version of the Reflective Functioning Questionnaire: Validity data for adolescents and adults and its association with non-suicidal self-injury. *PLoS ONE*, 10(12), Article e0145892. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145892>
- Badoud, D., Prada, P., Nicastro, R., Germond, C., Luyten, P., Perroud, N., y Debbané, M. (2018). Attachment and Reflective Functioning in Women With Borderline Personality Disorder. *Journal of personality disorders*, 32(1), 17–30.
https://doi.org/10.1521/pepi_2017_31_283
- Baez, S., Marengo, J., Perez, A., Huepe, D., Font, F. G., Rial, V., Gonzalez-Gadea, M. L., Manes, F., y Ibanez, A. (2015). Theory of mind and its relationship with executive functions and emotion recognition in borderline personality disorder. *Journal of neuropsychology*, 9(2), 203–218. <https://doi.org/10.1111/jnp.12046>
- Bandelow, B., Schmahl, C., Falkai, P., y Wedekind, D. (2010). Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system?. *Psychological review*, 117(2), 623–636. <https://doi.org/10.1037/a0018095>

- Bandura A. (1989). Human agency in social cognitive theory. *The American psychologist*, 44(9), 1175–1184. <https://doi.org/10.1037/0003-066x.44.9.1175>
- Baron-Cohen S. (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 30(2), 285–297. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00241.x>
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., y Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger Syndrome. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 38(7), 813–822. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01599.x>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., y Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., y Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 42(2), 241–251.
- Baron-Cohen, S., y Klin, A. (2006). What's so special about Asperger Syndrome?. *Brain and cognition*, 61(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.02.002>
- Barrachina, J., Pascual, J. C., Ferrer, M., Soler, J., Rufat, M. J., Andi6n, O., Tiana, T., Mart6n-Blanco, A., Casas, M., y P6rez, V. (2011). Axis II comorbidity in borderline personality disorder is influenced by sex, age, and clinical severity. *Comprehensive psychiatry*, 52(6), 725–730. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.11.009>
- Barrat, E., S. (1995). Impulsiveness and aggression. En Monahan, J., Steadman, H. J. (Eds.), *Violence and mental disorder. Development in risk assessment*. (pp. 61-79). The University of Chicago Press.
- Bartz, J. A., Zaki, J., Ochsner, K. N., Bolger, N., Kolevzon, A., Ludwig, N., y Lydon, J. E. (2010). Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(50), 21371–21375. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012669107>
- Baskin-Sommers, A., Krusemark, E., y Ronningstam, E. (2014). Empathy in narcissistic personality disorder: from clinical and empirical perspectives. *Personality disorders*, 5(3), 323–333. <https://doi.org/10.1037/per0000061>
- Bateman, A., y Fonagy, P. (2013). Mentalization-Based Treatment. *Psychoanalytic inquiry*, 33(6), 595–613. <https://doi.org/10.1080/07351690.2013.835170>
- Beauchaine, T. P., Klein, D. N., Crowell, S. E., Derbidge, C., y Gatzke-Kopp, L. (2009). Multifinality in the development of personality disorders: a Biology x Sex x

- Environment interaction model of antisocial and borderline traits. *Development and psychopathology*, 21(3), 735–770. <https://doi.org/10.1017/S0954579409000418>
- Berenson, K. R., Dochat, C., Martin, C. G., Yang, X., Rafaeli, E., y Downey, G. (2018). Identification of mental states and interpersonal functioning in borderline personality disorder. *Personality disorders*, 9(2), 172–181. <https://doi.org/10.1037/per0000228>
- Bermúdez Moreno, J., Pérez García, A. M., Ruiz Caballero, J. A., Sanjuán Suárez, P., y Rueda Laffond, B. (2011). *Psicología de la personalidad*. UNED.
- Bertsch, K., Gamer, M., Schmidt, B., Schmidinger, I., Walther, S., Kästel, T., Schnell, K., Büchel, C., Domes, G., y Herpertz, S. C. (2013a). Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *The American journal of psychiatry*, 170(10), 1169–1177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020263>
- Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I. D., y Herpertz, S. C. (2013b). Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Hormones and behavior*, 63(3), 424–429. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.013>
- Blunden, A. G., Henry, J. D., Pilkington, P. D., y Pizarro-Campagna, E. (2024). Early affective empathy, emotion contagion, and empathic concern in borderline personality disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 367, 462–478. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.215>
- Bobes, J., García-Portilla, M. P., Bascarán, M. T., Saiz, P. A., y Bousoño, M. (2002). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica* (2ª ed.). Barcelona: Ars Medica.
- Boccia, M. L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., y Pedersen, C. A. (2013). Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*, 253, 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.048>
- Bora E. (2021). A meta-analysis of theory of mind and 'mentalization' in borderline personality disorder: a true neuro-social-cognitive or meta-social-cognitive impairment?. *Psychological medicine*, 51(15), 2541–2551. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003718>
- Botter, L., Ten Have, M., Gerritsen, D., de Graaf, R., van Dijk, S. D. M., van den Brink, R. H. S., y Oude Voshaar, R. C. (2021). Impact of borderline personality disorder traits on the association between age and health-related quality of life: A cohort study in the

- general population. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 64(1), e33. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.27>
- Bowlby, J. (1969). *Attachment and Loss: Attachment*; John Bowlby. Basic books.
- Bowlby, J. (1973). Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger. In *Attachment and loss: Volume II: Separation, anxiety and anger* (pp. 1-429). London: The Hogarth press and the institute of psycho-analysis.
- Bowlby, J. (1980). Attachment and loss: Volume III: Loss, sadness and depression. In *Attachment and Loss: Volume III: Loss, Sadness and Depression* (pp. 1-462). London: The Hogarth press and the institute of psycho-analysis.
- Bozzatello, P., Blua, C., Brandellero, D., Baldassarri, L., Brasso, C., Rocca, P. y Bellino, S. (2024). Diferencias de género en el trastorno límite de la personalidad: una revisión narrativa. *Fronteras en psiquiatría*, 15, 1320546. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1320546>
- Brent D. (2011). Nonsuicidal self-injury as a predictor of suicidal behavior in depressed adolescents. *The American journal of psychiatry*, 168(5), 452–454. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11020215>
- Brothers, L. (1990) The Social Brain: A Project for Integrating Primate Behavior and Neurophysiology in a New Domain. *Concepts in Neuroscience*, 1, 27-61. [10.7551/mitpress/3077.003.0029](https://doi.org/10.7551/mitpress/3077.003.0029)
- Brüne M. (2016). On the role of oxytocin in borderline personality disorder. *The British journal of clinical psychology*, 55(3), 287–304. <https://doi.org/10.1111/bjc.12100>
- Brüne, M., Ebert, A., Kolb, M., Tas, C., Edel, M. A., y Roser, P. (2013). Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder. *Human psychopharmacology*, 28(6), 552–561. <https://doi.org/10.1002/hup.2343>
- Brüne, M., y Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 30(4), 437–455. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.08.001>
- Buchheim, A., Heinrichs, M., George, C., Pokorny, D., Koops, E., Henningsen, P., O'Connor, M. F., y Gündel, H. (2009). Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1417–1422. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.002>
- Burgos, J. M., y Velasco, J. M. B. (2014). *Historia de la Psicología* (Vol. 21). Palabra.
- Carrasco, J. L., Buenache, E., MacDowell, K. S., De la Vega, I., López-Villatoro, J. M., Moreno, B., Díaz-Marsá, M., y Leza, J. C. (2020). Decreased oxytocin plasma levels and

- oxytocin receptor expression in borderline personality disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 142(4), 319–325. <https://doi.org/10.1111/acps.13222>
- Carrasco, J. L., Díaz-Marsá, M., Pastrana, J. I., Molina, R., Brotons, L., López-Ibor, M. I., y López-Ibor, J. J. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in borderline personality disorder without post-traumatic features. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 190, 357–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.022590>
- Carrera, S., Pandolfi, G., Cappelletti, J. Y., Padoani, W., y Salcuni, S. (2018). Oriented mentalization-based treatment for borderline personality disorder patients: preliminary results at Camposampiero Mental Health Center. *Research in psychotherapy (Milano)*, 21(3), 336. <https://doi.org/10.4081/ripppo.2018.336>
- Castro-Martín, L., Rueda, M., Ferri-García, R., & Hernando-Tamayo, C. (2021). On the use of gradient boosting methods to improve the estimation with data obtained with self-selection procedures. *Mathematics*, 9(23), 2991. <https://doi.org/10.3390/math9232991>
- Cataldo, I., Azhari, A., Lepri, B., y Esposito, G. (2018). Oxytocin receptors (OXTR) and early parental care: An interaction that modulates psychiatric disorders. *Research in developmental disabilities*, 82, 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.10.007>
- Cattane, N., Rossi, R., Lanfredi, M., y Cattaneo, A. (2017). Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC psychiatry*, 17(1), 221. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1383-2>
- Chun, S., Harris, A., Carrion, M., Rojas, E., Stark, S., Lejuez, C., Lechner, W. V., y Bornovalova, M. A. (2017). A psychometric investigation of gender differences and common processes across borderline and antisocial personality disorders. *Journal of abnormal psychology*, 126(1), 76–88. <https://doi.org/10.1037/abn0000220>
- Cornette, M. M. (2008). Parasuicidal behavior. En S. J. Loue & M. Sajatovic (Eds.), *Encyclopedia of aging and public health*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-33754-8_335
- Cotter, J., Granger, K., Backx, R., Hobbs, M., Looi, C. Y., y Barnett, J. H. (2018). Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 84, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.014>
- Cruz, C. (2019). Teorías de la personalidad a lo largo de la historia. *Psiquiatría y salud mental*, 36(3/4), 119-130.

- D Vigneaud, V., Ressler, C., y Trippett, S. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *The Journal of biological chemistry*, 205(2), 949–957.
- Dalmaso, M., Castelli, L., y Galfano, G. (2020). Social modulators of gaze-mediated orienting of attention: A review. *Psychonomic bulletin & review*, 27(5), 833–855. <https://doi.org/10.3758/s13423-020-01730-x>
- Daros, A. R., Zakzanis, K. K., y Ruocco, A. C. (2013). Facial emotion recognition in borderline personality disorder. *Psychological medicine*, 43(9), 1953–1963. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002607>
- Davis, M. H. (1980). *A multidimensional approach to individual differences in empathy*. JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology, 10, 85.
- De Dreu, C. K., Greer, L. L., Handgraaf, M. J., Shalvi, S., Van Kleef, G. A., Baas, M., Ten Velden, F. S., Van Dijk, E., y Feith, S. W. (2010). The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5984), 1408–1411. <https://doi.org/10.1126/science.1189047>
- de la Higuera-González, P., Galvez-Merlin, A., Rodríguez-Toscano, E., Andreo-Jover, J., y de la Torre-Luque, A. (2023). Theory of mind and psychopathology: A comprehensive assessment and an overview of impairments in neuropsychiatric disorders. In T. Lopez-Soto, A. Garcia-Lopez, y F. J. Salguero-Lamillar (Eds.), *The theory of mind under scrutiny: Psychopathology, neuroscience, philosophy of mind and artificial intelligence* (pp. 103–160). Springer Nature Switzerland AG. https://doi.org/10.1007/978-3-031-46742-4_5
- de la Torre-Luque, A., Essau, C. A., Lara, E., Leal-Leturia, I., y Borges, G. (2023a). Childhood emotional dysregulation paths for suicide-related behaviour engagement in adolescence. *European child & adolescent psychiatry*, 32(12), 2581–2592. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02111-6>
- de la Torre-Luque, A., Pemau, A., Ayad-Ahmed, W., Borges, G., Fernandez-Sevillano, J., Garrido-Torres, N., Garrido-Sanchez, L., Garriga, M., Gonzalez-Ortega, I., Gonzalez-Pinto, A., Grande, I., Guinovart, M., Hernandez-Calle, D., Jimenez-Treviño, L., Lopez-Sola, C., Mediavilla, R., Perez-Aranda, A., Ruiz-Veguilla, M., Seijo-Zazo, E., Toll, A., ... SURVIVE Consortium (2023b). Risk of suicide attempt repetition after an index attempt: A systematic review and meta-analysis. *General hospital psychiatry*, 81, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2023.01.007>

- Declerck, C. H., Boone, C., y Kiyonari, T. (2010). Oxytocin and cooperation under conditions of uncertainty: the modulating role of incentives and social information. *Hormones and behavior*, 57(3), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.01.006>
- Dell'Osso, L., Cremone, I. M., Carpita, B., Fagiolini, A., Massimetti, G., Bossini, L., Vita, A., Barlati, S., Carmassi, C., y Gesi, C. (2018). Correlates of autistic traits among patients with borderline personality disorder. *Comprehensive psychiatry*, 83, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.01.002>
- Denton, E. G., y Álvarez, K. (2024). The Global Prevalence of Nonsuicidal Self-Injury Among Adolescents. *JAMA network open*, 7(6), e2415406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15406>
- Di Simplicio, M., Massey-Chase, R., Cowen, P. J., y Harmer, C. J. (2009). Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(3), 241–248. <https://doi.org/10.1177/0269881108095705>
- Díaz-Marsa, M., Gálvez-Merlín, A., Guillén, A. I., De la Torre-Luque, A., López-Villatoro, J. M., Beato-Fernández, L., Polo-Montes, F., León-Velasco, M., Gómez-Del Barrio, A., Santos-Carrasco, I., Carrasco-Díaz, Á., y Carrasco, J. L. (2023). Transdiagnostic Study of Impulsivity and Self-Injurious Behaviour in Unstable and Impulsive Disorders. *Actas españolas de psiquiatria*, 51(3), 120–128.
- Díaz-Marsá, M., Macdowell, K. S., Guemes, I., Rubio, V., Carrasco, J. L., y Leza, J. C. (2012). Activation of the cholinergic anti-inflammatory system in peripheral blood mononuclear cells from patients with borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 46(12), 1610–1617. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.009>
- Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehlert, U., y Heinrichs, M. (2009). Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biological psychiatry*, 65(9), 728–731. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
- Domes, G., Czeschnek, D., Weidler, F., Berger, C., Fast, K., y Herpertz, S. C. (2008). Recognition of facial affect in Borderline Personality Disorder. *Journal of personality disorders*, 22(2), 135–147. <https://doi.org/10.1521/pedi.2008.22.2.135>
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., y Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biological psychiatry*, 61(6), 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.015>

- Domes, G., Ower, N., von Dawans, B., Spengler, F. B., Dziobek, I., Bohus, M., Matthies, S., Philipsen, A., y Heinrichs, M. (2019). Effects of intranasal oxytocin administration on empathy and approach motivation in women with borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Translational psychiatry*, 9(1), 328. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0658-4>
- Domes, G., Schulze, L., y Herpertz, S. C. (2009). Emotion recognition in borderline personality disorder-a review of the literature. *Journal of personality disorders*, 23(1), 6–19. <https://doi.org/10.1521/pepi.2009.23.1.6>
- Duque-Alarcón, X., Alcalá-Lozano, R., González-Olvera, J. J., Garza-Villarreal, E. A., y Pellicer, F. (2019). Effects of Childhood Maltreatment on Social Cognition and Brain Functional Connectivity in Borderline Personality Disorder Patients. *Frontiers in psychiatry*, 10, 156. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00156>
- Dvash, J., y Shamay-Tsoory, S. G. (2014). Theory of mind and empathy as multidimensional constructs: Neurological foundations. *Topics in Language Disorders*, 34(4), 282–295. <https://doi.org/10.1097/TLD.0000000000000040>
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J. K., Wolf, O. T., y Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of autism and developmental disorders*, 36(5), 623–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>
- Dziobek, I., Preißler, S., Grozdanovic, Z., Heuser, I., Heekeren, H. R., y Roepke, S. (2011). Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *NeuroImage*, 57(2), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.005>
- Eaton, N. R., y Greene, A. L. (2018). Personality disorders: community prevalence and socio-demographic correlates. *Current opinion in psychology*, 21, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.09.001>
- Ebert, A., Edel, M. A., Gilbert, P., y Brüne, M. (2018). Endogenous oxytocin is associated with the experience of compassion and recalled upbringing in Borderline Personality Disorder. *Depression and anxiety*, 35(1), 50–57. <https://doi.org/10.1002/da.22683>
- Ebert, A., y Brüne, M. (2018). Oxytocin and Social Cognition. *Current topics in behavioral neurosciences*, 35, 375–388. https://doi.org/10.1007/7854_2017_21
- Ekman, P. y Friesen, W.V. (1976) Pictures of Facial Affect. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- Ellison, W. D., Rosenstein, L., Chelminski, I., Dalrymple, K., y Zimmerman, M. (2016). The Clinical Significance of Single Features of Borderline Personality Disorder: Anger,

- Affective Instability, Impulsivity, and Chronic Emptiness in Psychiatric Outpatients. *Journal of personality disorders*, 30(2), 261–270. https://doi.org/10.1521/pedi_2015_29_193
- Feeser, M., Fan, Y., Weigand, A., Hahn, A., Gärtner, M., Böker, H., Grimm, S., y Bajbouj, M. (2015). Oxytocin improves mentalizing - pronounced effects for individuals with attenuated ability to empathize. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.015>
- Feng, C., Eickhoff, S. B., Li, T., Wang, L., Becker, B., Camilleri, J. A., Héту, S., y Luo, Y. (2021). Common brain networks underlying human social interactions: Evidence from large-scale neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 126, 289–303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.025>
- Ferguson, J. N., Aldag, J. M., Insel, T. R., y Young, L. J. (2001). Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(20), 8278–8285. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-08278.2001>
- Fertuck, E. A., Jekal, A., Song, I., Wyman, B., Morris, M. C., Wilson, S. T., Brodsky, B. S., y Stanley, B. (2009). Enhanced 'Reading the Mind in the Eyes' in borderline personality disorder compared to healthy controls. *Psychological medicine*, 39(12), 1979–1988. <https://doi.org/10.1017/S003329170900600X>
- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., y Benjamin, L. S. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Williams, J. B., y Gibbon, M. (1997). *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje II del DSM-IV (SCID-II)*. Barcelona: Masson.
- Fischer-Kern, M., y Tmej, A. (2019). Mentalization and Depression: Theoretical Concepts, Treatment Approaches and Empirical Studies - an Overview. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*, 65(2), 162–177. <https://doi.org/10.13109/zptm.2019.65.2.162>
- Flasbeck, V., Enzi, B., y Brüne, M. (2017). Altered Empathy for Psychological and Physical Pain in Borderline Personality Disorder. *Journal of personality disorders*, 31(5), 689–708. https://doi.org/10.1521/pedi_2017_31_276
- Flasbeck, V., Enzi, B., y Brüne, M. (2019). Childhood trauma affects processing of social interactions in borderline personality disorder: An event-related potential study investigating empathy for pain. *The world journal of biological psychiatry : the official*

- Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 20(4), 278–288.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1333147>
- Flasbeck, V., Moser, D., Kumsta, R., y Brüne, M. (2018). The *OXTR* Single-Nucleotide Polymorphism rs53576 Moderates the Impact of Childhood Maltreatment on Empathy for Social Pain in Female Participants: Evidence for Differential Susceptibility. *Frontiers in psychiatry*, 9, 359.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00359>
- Flynn, D., Kells, M., y Joyce, M. (2021). Dialectical behaviour therapy: Implementation of an evidence-based intervention for borderline personality disorder in public health systems. *Current opinion in psychology*, 37, 152–157.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2021.01.002>
- Fonagy P. (1998). An attachment theory approach to treatment of the difficult patient. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 62(2), 147–169.
- Fonagy, P., Leigh, T., Kennedy, R., Mattoon, G., Steele, H., Target, M., Steele, M., Higgitt, A. (1995). Attachment, borderline states and the representations of emotions and cognitions in self and other. En *Rochester Symposium on Developmental Psychopathology: Cognition and Emotion*, ed. D. Cicchetti y S. Toth. Rochester, NY: Univ Rochester Press, pp. 371-414.
- Fonagy, P., Luyten, P., Moulton-Perkins, A., Lee, Y. W., Warren, F., Howard, S., Ghinai, R., Fearon, P., y Lowyck, B. (2016). Development and Validation of a Self-Report Measure of Mentalizing: The Reflective Functioning Questionnaire. *PloS one*, 11(7), e0158678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158678>
- Fonagy, P., y Bateman, A. (2008). The development of borderline personality disorder--a mentalizing model. *Journal of personality disorders*, 22(1), 4–21.
<https://doi.org/10.1521/pedi.2008.22.1.4>
- Fossa, P. (2010). Organización limítrofe de personalidad. *Revista de Psicología GEPU*, 1 (1), 32–52.
- Frick, C., Lang, S., Kotchoubey, B., Sieswerda, S., Dinu-Biringer, R., Berger, M., Vesper, S., Essig, M., y Barnow, S. (2012). Hypersensitivity in borderline personality disorder during mindreading. *PloS one*, 7(8), e41650.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041650>
- Friedel R. O. (2004). Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(6), 1029–1039.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300424>

- Frith, C. D., y Frith, U. (2006). How we predict what other people are going to do. *Brain research*, 1079(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.126>
- Frith, C. D., y Frith, U. (2007). Social cognition in humans. *Current biology : CB*, 17(16), R724–R732. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.068>
- Gabriel, M. Á. M., Fernández, I. O., Martínez, A. M., Martínez, B., & Morillo, A. F. C. (2013). Influencia de la oxitocina administrada durante el parto en el mantenimiento de la lactancia materna. Estudio preliminar/Influence of oxytocin administered during labor in maintaining breastfeeding. Preliminary study. *Acta Pediatrica Espanola*, 71(1), 9.
- García de Diego, V. (1950.). *Diccionario ilustrado Latino-Español / Español-Latino*. Vox.
- García-Bueno, B., Bioque, M., Mac-Dowell, K. S., Barcones, M. F., Martínez-Cengotitabengoa, M., Pina-Camacho, L., Rodríguez-Jiménez, R., Sáiz, P. A., Castro, C., Lafuente, A., Santabárbara, J., González-Pinto, A., Parellada, M., Rubio, G., García-Portilla, M. P., Micó, J. A., Bernardo, M., y Leza, J. C. (2014). Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 40(2), 376–387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt001>
- García-Bueno, B., Caso, J. R., y Leza, J. C. (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32(6), 1136–1151. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.001>
- Genovés, V. J. G., y Latorre, M. J. L. (2012). Desarrollo histórico del diagnóstico de psicopatía. *Quadernos de criminología: revista de criminología y ciencias forenses*, (17), 16-17.
- Gevrey, M., Dimopoulos, I., & Lek, S. (2003). Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models. *Ecological Modelling*, 160(3), 249–264. [https://doi.org/10.1016/S0304-3800\(02\)00257-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3800(02)00257-0)
- Gili, M., Castellví, P., Vives, M., de la Torre-Luque, A., Almenara, J., Blasco, M. J., Cebrià, A. I., Gabilondo, A., Pérez-Ara, M. A., Miranda-Mendizábal, A., Lagares, C., Parés-Badell, O., Piqueras, J. A., Rodríguez-Jiménez, T., Rodríguez-Marín, J., Soto-Sanz, V., Alonso, J., y Roca, M. (2019). Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: A meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 245, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.115>

- González Vives, S., Díaz-Marsá, M., Fuentenebro, F., López-Ibor Aliño, J. J., y Carrasco, J. L. (2006). Revisión histórica del concepto de trastorno límite de la personalidad (borderline). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 34(5).
- Goodman, M., Tomas, I. A., Temes, C. M., Fitzmaurice, G. M., Aguirre, B. A., y Zanarini, M. C. (2017). Suicide attempts and self-injurious behaviours in adolescent and adult patients with borderline personality disorder. *Personality and mental health*, 11(3), 157–163. <https://doi.org/10.1002/pmh.1375>
- Grainger, S. A., Mead, J. K., Vanman, E. J., y Henry, J. D. (2021). The relationship between testosterone and social cognition in younger and older adults. *Biological psychology*, 161, 108072. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108072>
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, A. M., Park, S., Silverstein, S. M., y Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: a NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1211–1220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>
- Guastella, A. J., Carson, D. S., Dadds, M. R., Mitchell, P. B., y Cox, R. E. (2009). Does oxytocin influence the early detection of angry and happy faces?. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.001>
- Gunderson J. G. (2007). Disturbed relationships as a phenotype for borderline personality disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(11), 1637–1640. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07071125>
- Gunderson, J. G., Stout, R. L., McGlashan, T. H., Shea, M. T., Morey, L. C., Grilo, C. M., Zanarini, M. C., Yen, S., Markowitz, J. C., Sanislow, C., Ansell, E., Pinto, A., y Skodol, A. E. (2011). Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Archives of general psychiatry*, 68(8), 827–837. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.37>
- Gunderson, J. G., y Ridolfi, M. E. (2001). Borderline personality disorder. Suicidality and self-mutilation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 932, 61–77.
- Gurvits, I. G., Koenigsberg, H. W., y Siever, L. J. (2000). Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 23(1), 27–vi. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70141-6](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70141-6)
- Guttman, H. A., y Laporte, L. (2000). Empathy in families of women with borderline personality disorder, anorexia nervosa, and a control group. *Family process*, 39(3), 345–358. <https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.2000.39306.x>

- Guy, W. (1976). Clinical Global Impressions ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised (DHEW Publ. No. ADM 76-338). National Institute of Mental Health, Rockville, 218-222. <https://doi.org/10.1037/e591322011-001>
- Hall R. C. (1995). Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267-275. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8)
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British journal of medical psychology*, 32(1), 50-55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Hammen, C., Bower, J. E., y Cole, S. W. (2015). Oxytocin receptor gene variation and differential susceptibility to family environment in predicting youth borderline symptoms. *Journal of personality disorders*, 29(2), 177-192. https://doi.org/10.1521/pedi_2014_28_152
- Hamza, C. A., Stewart, S. L., YWilloughby, T. (2012). Examining the link between nonsuicidal self-injury and suicidal behavior: a review of the literature and an integrated model. *Clinical psychology review*, 32(6), 482-495. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.05.003>
- Happé, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2), 129-154. <https://doi.org/10.1007/BF02172093>
- Harari, H., Shamay-Tsoory, S. G., Ravid, M., y Levkovitz, Y. (2010). Double dissociation between cognitive and affective empathy in borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 175(3), 277-279. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.002>
- Hatkevich, C., Venta, A., y Sharp, C. (2019). Theory of mind and suicide ideation and attempt in adolescent inpatients. *Journal of affective disorders*, 256, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.051>
- Hawton, K., Casañas I Comabella, C., Haw, C., y Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 147(1-3), 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004>
- Herpertz, S. (1995). Self-injurious behaviour. Psychopathological and nosological characteristics in subtypes of self-injurers. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 91(1), 57-68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1995.tb09743.x>

- Herpertz, S. C. (2013). The social-cognitive basis of personality disorders: commentary on the special issue. *Journal of personality disorders*, 27(1), 113–124. <https://doi.org/10.1521/pedi.2013.27.1.113>
- Herpertz, S. C., y Bertsch, K. (2014). The social-cognitive basis of personality disorders. *Current opinion in psychiatry*, 27(1), 73–77. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000026>
- Hillmann, K., Neukel, C., Krauch, M., Spohn, A., Schnell, K., Herpertz, S. C., y Bertsch, K. (2021). Cognitive and Affective Theory of Mind in Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Journal of personality disorders*, 35(5), 672–690. https://doi.org/10.1521/pedi_2020_34_490
- Hiriyappa, B. (2018). *El Desarrollo de la Personalidad y sus teorías*. Babelcube Inc.
- Hopwood, C. J., Newman, D. A., Donnellan, M. B., Markowitz, J. C., Grilo, C. M., Sanislow, C. A., Ansell, E. B., McGlashan, T. H., Skodol, A. E., Shea, M. T., Gunderson, J. G., Zanarini, M. C., y Morey, L. C. (2009). The stability of personality traits in individuals with borderline personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(4), 806–815. <https://doi.org/10.1037/a0016954>
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O. A., Cohen, M. X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., Maier, W., y Kendrick, K. M. (2010). Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(14), 4999–5007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5538-09.2010>
- Instituto Nacional de Estadística. (2024.). *Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad* [Base de datos]. Instituto Nacional de Estadística. Recuperado el 19 de marzo de 2025, de <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>
- Isaksson, J., Neufeld, J., y Bölte, S. (2021). What's the Link Between Theory of Mind and Other Cognitive Abilities - A Co-twin Control Design of Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in psychology*, 12, 575100. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.575100>
- Izquierdo Martínez, Á. (2002). Temperamento, carácter; personalidad: una aproximación a su concepto e interacción. *Revista complutense de educación*, 13 (2), 617-643.
- Jiang, T., Gradus, J. L., y Rosellini, A. J. (2020). Supervised Machine Learning: A Brief Primer. *Behavior therapy*, 51(5), 675–687. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.05.002>

- Jobst, A., Padberg, F., Mauer, M. C., Daltrozzi, T., Bauriedl-Schmidt, C., Sabass, L., Sarubin, N., Falkai, P., Renneberg, B., Zill, P., Gander, M., y Buchheim, A. (2016). Lower Oxytocin Plasma Levels in Borderline Patients with Unresolved Attachment Representations. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 125. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00125>
- Johnson, M. H., Dziurawiec, S., Ellis, H., y Morton, J. (1991). Newborns' preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition*, 40(1-2), 1–19. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(91\)90045-6](https://doi.org/10.1016/0010-0277(91)90045-6)
- Joiner, T. (2005). *Why people die by suicide*. Harvard University Press.
- Jokinen, J., Chatzittofis, A., Hellström, C., Nordström, P., Uvnäs-Moberg, K., y Asberg, M. (2012). Low CSF oxytocin reflects high intent in suicide attempters. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4), 482–490. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.016>
- Joyce, P. R., Stephenson, J., Kennedy, M., Mulder, R. T., y McHugh, P. C. (2014). The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Frontiers in genetics*, 4, 313. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00313>
- Kanat, M., Heinrichs, M., y Domes, G. (2014). Oxytocin and the social brain: neural mechanisms and perspectives in human research. *Brain research*, 1580, 160–171. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.003>
- Kendrick, K. M., Da Costa, A. P., Broad, K. D., Ohkura, S., Guevara, R., Lévy, F., y Keverne, E. B. (1997). Neural control of maternal behaviour and olfactory recognition of offspring. *Brain research bulletin*, 44(4), 383–395. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00218-9](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00218-9)
- Kernberg O. (1967). Borderline personality organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 15(3), 641–685. <https://doi.org/10.1177/000306516701500309>
- Khosravi M. (2020). Eating disorders among patients with borderline personality disorder: understanding the prevalence and psychopathology. *Journal of eating disorders*, 8, 38. <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00314-3>
- Kılıç, F., Demirdaş, A., Işık, Ü., Akkuş, M., Atay, İ. M., y Kuzugüdenlioğlu, D. (2020). Empathy, Alexithymia, and Theory of Mind in Borderline Personality Disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 208(9), 736–741. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001196>

- Kleindienst, N., Bohus, M., Ludäscher, P., Limberger, M. F., Kuenkele, K., Ebner-Priemer, U. W., Chapman, A. L., Reicherzer, M., Stieglitz, R. D., y Schmahl, C. (2008). Motives for nonsuicidal self-injury among women with borderline personality disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 196(3), 230–236. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181663026>
- Kling, A. S. y Brothers, L. 1992. The amygdala and social behaviour. In *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (ed. J. P. Aggleton), pp. 353–377. New York, NY: Wiley-Liss.
- Klonsky, E. D., Glenn, C. R., Styer, D. M., Olino, T. M., y Washburn, J. J. (2015). The functions of nonsuicidal self-injury: converging evidence for a two-factor structure. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 9, 44. <https://doi.org/10.1186/s13034-015-0073-4>
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., y Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673–676. <https://doi.org/10.1038/nature03701>
- Kuhn, M., y Johnson, K. (2013). *Applied predictive modelling*. New York: Springer.
- Kurzweil, S. R. (1988). Recognition of mother from multisensory interactions in early infancy. *Infant Behavior & Development*, 11(2), 235–243. [https://doi.org/10.1016/S0163-6383\(88\)80009-2](https://doi.org/10.1016/S0163-6383(88)80009-2)
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., Gisbert, L., Pamiàs, M., y Parellada, M. (2014). Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(8), 1886–1896. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2061-6>
- Lakhani, S., Bholá, P., y Mehta, U. M. (2021). The conceptualization and assessment of social cognition in personality and common mental disorders. *Asian journal of psychiatry*, 65, 102829. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102829>
- Leahey, T. H., y Goenechea, A. S. (2013). *Historia de la psicología* (pp. 341-413). Madrid: Pearson Educación.
- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., y Young, W. S., 3rd (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in neurobiology*, 88(2), 127–151. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.001>
- Levi-Belz, Y., Gvion, Y., y Apter, A. (2022). The Serious Suicide Attempts Approach for Understanding Suicide: Review of the Psychological Evidence. *Omega*, 86(2), 591–608. <https://doi.org/10.1177/0030222820981235>
- Linehan, M. M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. Guilford Press.

- Lipps, T. (1909). *Leitfaden der Psychologie*. Leipzig: Engelmann.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., y Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP) (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clinica*, 118(13), 493–499. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72429-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72429-9)
- López-Villatoro, J. M., MacDowell, K. S., Diaz-Marsá, M., De La Torre-Luque, A., Prittwitz, C., Galvez-Merlin, A., Leza, J. C., y Carrasco, J. L. (2022). Reduced glucocorticoid receptor expression in blood mononuclear cells of patients with borderline personality disorder. *Frontiers in psychiatry*, 13, 951373. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.951373>
- Luyten, P., Campbell, C., Allison, E., y Fonagy, P. (2020). The Mentalizing Approach to Psychopathology: State of the Art and Future Directions. *Annual review of clinical psychology*, 16, 297–325. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-071919-015355>
- Macciò, A., Madeddu, C., Chessa, P., Panzone, F., Lissoni, P., y Mantovani, G. (2010). Oxytocin both increases proliferative response of peripheral blood lymphomonocytes to phytohemagglutinin and reverses immunosuppressive estrogen activity. *In vivo (Athens, Greece)*, 24(2), 157–163.
- MacDowell, K. S., Marsá, M. D., Buenache, E., Villatoro, J. M. L., Moreno, B., Leza, J. C., y Carrasco, J. L. (2020). Inflammatory and antioxidant pathway dysfunction in borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 284, 112782. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112782>
- Madero, B. Q. (2003). *Personalidad madura: temperamento y carácter* (Vol. 3). Publicaciones Cruz O., SA.
- Marsh, A. A., Yu, H. H., Pine, D. S., y Blair, R. J. (2010). Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology*, 209(3), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1780-4>
- Martín-Blanco, A., Ferrer, M., Soler, J., Arranz, M. J., Vega, D., Bauzà, J., Calvo, N., Elices, M., Sanchez-Mora, C., García-Martinez, I., Salazar, J., Ribases, M., Carmona, C., Prat, M., y Pascual, J. C. (2015). An exploratory association study of the influence of noradrenergic genes and childhood trauma in Borderline Personality Disorder. *Psychiatry research*, 229(1-2), 589–592. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.046>
- Mateo, J., Rius-Peris, J. M., Maraña-Pérez, A. I., Valiente-Armero, A., y Torres, A. M. (2021). Extreme gradient boosting machine learning method for predicting medical

- treatment in patients with acute bronchiolitis. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 41(2), 792-801. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2021.03.004>
- May, A. M., y Klonsky, E. D. (2013). Assessing motivations for suicide attempts: development and psychometric properties of the inventory of motivations for suicide attempts. *Suicide & life-threatening behavior*, 43(5), 532–546. <https://doi.org/10.1111/sltb.12037>
- McClure, G., Hawes, D. J., y Dadds, M. R. (2016). Borderline personality disorder and neuropsychological measures of executive function: A systematic review. *Personality and mental health*, 10(1), 43–57. <https://doi.org/10.1002/pmh.1320>
- McDonald S. (2013). Impairments in social cognition following severe traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 19(3), 231–246. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001506>
- McNeish, D. (2017). Métodos de datos faltantes para faltas arbitrarias con muestras pequeñas. *Journal of Applied Statistics*, 44(1), 24-39. 10.1080/02664763.2016.1158246
- Mex, G. O. (2014). Oxitocina, la hormona que todos utilizan y que pocos conocen. *Ginecol Obstet Mex*, 82, 472-482.
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., y Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(9), 524–538. <https://doi.org/10.1038/nrn3044>
- Mikolajczak, M., Gross, J. J., Lane, A., Corneille, O., de Timary, P., & Luminet, O. (2010a). Oxytocin makes people trusting, not gullible. *Psychological science*, 21(8), 1072–1074. <https://doi.org/10.1177/0956797610377343>
- Mikolajczak, M., Pinon, N., Lane, A., de Timary, P., & Luminet, O. (2010b). Oxytocin not only increases trust when money is at stake, but also when confidential information is in the balance. *Biological psychology*, 85(1), 182–184. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.05.010>
- Millon T. (2012). On the history and future study of personality and its disorders. *Annual review of clinical psychology*, 8, 1–19. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143113>
- Millon, T. (1969). *Modern psychopathology: A biosocial approach to maladaptive learning and functioning*. W. B. Saunders.

- Minzenberg, M. J., Poole, J. H., y Vinogradov, S. (2006). Social-emotion recognition in borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 47(6), 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.03.005>
- Mondragón-Ceballos, R., Barrios-De Tomasi, J., y Hernández-López, L. E. (2023). Oxitocina y vasopresina: diferencias sexuales y sus implicaciones clínicas [Oxytocin and vasopressin: sexual differences and clinical implications]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 61(2), 196–203.
- Montgomery, S. A., y Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Morandotti, N., Brondino, N., Merelli, A., Boldrini, A., De Vidovich, G. Z., Ricciardo, S., ... Luyten, P. (2018). *The Italian version of the Reflective Functioning Questionnaire: Validity data for adults and its association with severity of borderline personality disorder*. *PLoS ONE*, 13, e0206433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206433>
- Morton, J., y Johnson, M. H. (1991). CONSPEC and CONLERN: a two-process theory of infant face recognition. *Psychological review*, 98(2), 164–181. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.98.2.164>
- Németh, N., Mátrai, P., Hegyi, P., Czéh, B., Czopf, L., Hussain, A., Pammer, J., Szabó, I., Solymár, M., Kiss, L., Hartmann, P., Szilágyi, Á. L., Kiss, Z., y Simon, M. (2018). Theory of mind disturbances in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 270, 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.049>
- Németh, N., Péterfalvi, Á., Czéh, B., Tényi, T., y Simon, M. (2020). Examining the relationship between executive functions and mentalizing abilities of patients with borderline personality disorder. *Frontiers in Psychology*, 11, 1583. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01583>
- Nestor, B. A., y Sutherland, S. (2022). Theory of Mind and Suicidality: A Meta-Analysis. *Archives of suicide research : official journal of the International Academy for Suicide Research*, 26(4), 1666–1687. <https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1939209>
- Neumann, I. D., y Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in neurosciences*, 35(11), 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.004>
- New, A. S., aan het Rot, M., Ripoll, L. H., Perez-Rodriguez, M. M., Lazarus, S., Zipursky, E., Weinstein, S. R., Koenigsberg, H. W., Hazlett, E. A., Goodman, M., y Siever, L. J. (2012). Empathy and alexithymia in borderline personality disorder: clinical and

- laboratory measures. *Journal of personality disorders*, 26(5), 660–675. <https://doi.org/10.1521/pedi.2012.26.5.660>
- Ni, X., Chan, K., Bulgin, N., Sicard, T., Bismil, R., McMain, S., y Kennedy, J. L. (2006). Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research*, 40(5), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.03.010>
- Nock, M. K. (Ed.). (2009). *Understanding nonsuicidal self-injury: Origins, assessment, and treatment*. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/11875-000>
- Normann-Eide, E., Antonsen, B. R. T., Kvarstein, E. H., Pedersen, G., Vaskinn, A., y Wilberg, T. (2020). Are Impairments in Theory of Mind Specific to Borderline Personality Disorder?. *Journal of personality disorders*, 34(6), 827–841. https://doi.org/10.1521/pedi_2019_33_417
- O'Connor, R. C., y Kirtley, O. J. (2018). The integrated motivational-volitional model of suicidal behaviour. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 373(1754), 20170268. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0268>
- Oquendo, M. A., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalban, V., y Mann, J. J. (2001). Spanish adaptation of Barratt Impulsiveness Scale (BIS). *European Journal of Psychiatry* 15, 147-55. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2993960>
- Organización Mundial de la Salud. (1975). *International classification of diseases (9th rev.)*. OMS.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª ed.)*. OMS.
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Clasificación Internacional de Enfermedades (11ª ed.)*. OMS.
- Ortega-Díaz, E., García-Campos, J., Rico-Gomis, J. M., Cuesta-Moreno, C., Palazón-Bru, A., Estañ-Cerezo, G., Piqueras-Rodríguez, J. A., y Rodríguez-Marín, J. (2020). Social cognition and social functioning in people with borderline personality disorder and their first-degree relatives. *PeerJ*, 8, e10212. <https://doi.org/10.7717/peerj.10212>
- Palomares, N., McMaster, A., Díaz-Marsá, M., de la Vega, I., Montes, A., y Carrasco, J. L. (2016). Comorbilidad del eje de grupo múltiple II y resultado funcional en pacientes severos con trastorno límite de la personalidad. *Actas españolas de psiquiatría*, 44(6), 212–221.

- Pardo Merino, A., y Ruiz Díaz, M. Á. (2012). *Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud III*. Editorial Síntesis.
- Paris J. (2002). Chronic suicidality among patients with borderline personality disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 53(6), 738–742. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.53.6.738>
- Paris J. (2019). Suicidality in Borderline Personality Disorder. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(6), 223. <https://doi.org/10.3390/medicina55060223>
- Paris, J., Chenard-Poirier, M. P., y Biskin, R. (2013). Antisocial and borderline personality disorders revisited. *Comprehensive psychiatry*, 54(4), 321–325. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.10.006>
- Perez, V., Barrachina, J., Soler, J., Pascual, J. C., Campins, M. J., Puigdemont, D., y Alvarez, E. (2007). The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensible to detect changes. *Actas espanolas de psiquiatria*, 35(4), 229–235.
- Perner, J., y Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437–471. [https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7)
- Perrett, D. I., Hietanen, J. K., Oram, M. W., y Benson, P. J. (1992). Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 335(1273), 23–30. <https://doi.org/10.1098/rstb.1992.0003>
- Perroud, N., Badoud, D., Weibel, S., Nicastró, R., Hasler, R., Küng, A. L., Luyten, P., Fonagy, P., Dayer, A., Aubry, J. M., Prada, P., y Debbané, M. (2017). Mentalization in adults with attention deficit hyperactivity disorder: Comparison with controls and patients with borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 256, 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.087>
- Petersen, R., Brakoulias, V., y Langdon, R. (2016). An experimental investigation of mentalization ability in borderline personality disorder. *Comprehensive psychiatry*, 64, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.10.004>
- Petersson, M., Lundeberg, T., Sohlström, A., Wiberg, U., y Uvnäs-Moberg, K. (1998). Oxytocin increases the survival of musculocutaneous flaps. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 357(6), 701–704. <https://doi.org/10.1007/pl00005227>
- Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M., y Grant, B. F. (2011). Personality disorders associated with full and partial posttraumatic stress disorder in the U.S. population:

- results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of psychiatric research*, 45(5), 678–686.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.09.013>
- Pluta, A., Kulesza, M., Grzegorzewski, P., y Kucharska, K. (2018). Assessing advanced theory of mind and alexithymia in patients suffering from enduring borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 261, 436–441.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.003>
- Pozueco Romero, J. M., Romero Guillena, S. L., y Casas Barquero, N. (2011). Psicopatía, violencia y criminalidad: un análisis psicológico-forense, psiquiátrico-legal y criminológico (Parte I). *Cuadernos de medicina forense*, 17(3), 123-136.
- Prada, P., Badoud, D., Nicastro, R., Dieben, K., Rüfenacht, E., Dayer, A., Perroud, N., y Debbané, M. (2019). Implémentation francophone de la thérapie basée sur la mentalisation (TBM) pour le trouble de personnalité limite [Mentalization based treatment (MBT) for borderline personality disorder among a population of French-speaking patients]. *L'Encephale*, 45(2), 133–138.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.04.003>
- Predescu, E., y Sipos, R. (2023). Self-Harm Behaviors, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation in a Clinical Sample of Children and Adolescents with Psychiatric Disorders. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(4), 725.
<https://doi.org/10.3390/children10040725>
- Preißler, S., Dziobek, I., Ritter, K., Heekeren, H. R., y Roepke, S. (2010). Social Cognition in Borderline Personality Disorder: Evidence for Disturbed Recognition of the Emotions, Thoughts, and Intentions of others. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 4, 182. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00182>
- Premack, D., y Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Pretzer, J. L. (1983). Borderline Personality Disorder: Too Complex for Cognitive Therapy?.
- Quek, J., Melvin, G. A., Bennett, C., Gordon, M. S., Saeedi, N., y Newman, L. K. (2019). Mentalization in Adolescents With Borderline Personality Disorder: A Comparison With Healthy Controls. *Journal of personality disorders*, 33(2), 145–163.
https://doi.org/10.1521/pedi_2018_32_336
- Quinting, J., Jonas, K., Kuhn, C., y Stenneken, P. (2022). Emotion Recognition, Empathy, or ToM? The Influence of Social Cognition on Communication in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Zeitschrift Für Neuropsychologie*, 33(2), 59–69.
<https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000355>

- Quirin, M., Kuhl, J., y Düsing, R. (2011). Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities. *Psychoneuroendocrinology*, 36(6), 898–904. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.12.005>
- Raleigh, M. J., y Steklis, H. D. (1981). Effects of orbitofrontal and temporal neocortical lesions on the affiliative behavior of vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaues*). *Experimental Neurology*, 73(2), 378-389. 10.1016/0014-4886(81)90273-9
- Reeck, C., Ames, D. R., y Ochsner, K. N. (2016). The Social Regulation of Emotion: An Integrative, Cross-Disciplinary Model. *Trends in cognitive sciences*, 20(1), 47–63. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.09.003>
- Refaeilzadeh, P., Tang, L., Liu, H. (2009). Cross-Validation. In: LIU, L., ÖZSU, M.T. (eds) Encyclopedia of Database Systems. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-39940-9_565
- Reichl, C., y Kaess, M. (2021). Self-harm in the context of borderline personality disorder. *Current opinion in psychology*, 37, 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.12.007>
- Rimmele, U., Hediger, K., Heinrichs, M., & Klaver, P. (2009). Oxytocin makes a face in memory familiar. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(1), 38–42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4260-08.2009>
- Rizzolatti, G., y Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual review of neuroscience*, 27, 169–192. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>
- Rodrigo, M. J., González, A., Ato, M., Rodríguez, G., Vega, M. D., y Muñetón, M. (2006). Co-development of child-mother gestures over the second and the third years. *Infant and Child Development: An International Journal of Research and Practice*, 15(1), 1-17. <https://doi.org/10.1002/icd.412>
- Roepke, S., Vater, A., Preißler, S., Heekeren, H. R., y Dziobek, I. (2013). Social cognition in borderline personality disorder. *Frontiers in neuroscience*, 6, 195. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00195>
- Ruggieri, V. L. (2013). Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, 56, 13-21. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4366607>
- Ruiz-Guerrero, F., Gomez Del Barrio, A., de la Torre-Luque, A., Ayad-Ahmed, W., Beato-Fernandez, L., Polo Montes, F., Leon Velasco, M., MacDowell, K. S., Leza, J. C.,

- Carrasco, J. L., y Díaz-Marsá, M. (2023). Oxidative stress and inflammatory pathways in female eating disorders and borderline personality disorders with emotional dysregulation as linking factors with impulsivity and trauma. *Psychoneuroendocrinology*, *158*, 106383. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106383>
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., y Zakzanis, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry research*, *201*(3), 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.02.012>
- Rydén, G., Rydén, E., y Hetta, J. (2008). Borderline personality disorder and autism spectrum disorder in females: A cross-sectional study. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*, *5*(1), 22–30.
- Sadeh, N., Londahl-Shaller, E. A., Piatigorsky, A., Fordwood, S., Stuart, B. K., McNiel, D. E., Klonsky, E. D., Ozer, E. M., y Yaeger, A. M. (2014). Functions of non-suicidal self-injury in adolescents and young adults with Borderline Personality Disorder symptoms. *Psychiatry Research*, *216*(2), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2014.02.018>
- Salinas, V., Villarroel, J., Silva, H., Herrera, L., Jerez, S., Zazueta, A., Montes, C., Nieto, R., y Bustamante, M. L. (2020). SERT and BDNF polymorphisms interplay on neuroticism in borderline personality disorder. *BMC research notes*, *13*(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4924-6>
- Savaskan, E., Ehrhardt, R., Schulz, A., Walter, M., y Schächinger, H. (2008). Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(3), 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.12.004>
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., y Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia bulletin*, *39*(5), 979–992. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs080>
- Schilling, L., Wingenfeld, K., Löwe, B., Moritz, S., Terfehr, K., Köther, U., y Spitzer, C. (2012). Normal mind-reading capacity but higher response confidence in borderline personality disorder patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *66*(4), 322–327. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2012.02334.x>

- Schmidt, S. N. L., Hass, J., Kirsch, P., y Mier, D. (2021). The human mirror neuron system-A common neural basis for social cognition?. *Psychophysiology*, 58(5), e13781. <https://doi.org/10.1111/psyp.13781>
- Schulze, L., Lischke, A., Greif, J., Herpertz, S. C., Heinrichs, M., y Domes, G. (2011). Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1378-1382.
- Schurz, M., Radua, J., Tholen, M. G., Maliske, L., Margulies, D. S., Mars, R. B., Sallet, J., y Kanske, P. (2021). Toward a hierarchical model of social cognition: A neuroimaging meta-analysis and integrative review of empathy and theory of mind. *Psychological bulletin*, 147(3), 293–327. <https://doi.org/10.1037/bul0000303>
- Selby, E. A., y Joiner, T. E., Jr (2013). Emotional cascades as prospective predictors of dysregulated behaviors in borderline personality disorder. *Personality disorders*, 4(2), 168–174. <https://doi.org/10.1037/a0029933>
- Senna, S., Schwab, B., Melo, H. M., Diaz, A. P., y Schwarzbald, M. L. (2022). Social cognition and suicide-related behaviors in depression: a cross-sectional, exploratory study. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 44(6), 639–643. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2021-2407>
- Seymour, K. E., Jones, R. N., Cushman, G. K., Galvan, T., Puzia, M. E., Kim, K. L., Spirito, A., y Dickstein, D. P. (2016). Emotional face recognition in adolescent suicide attempters and adolescents engaging in non-suicidal self-injury. *European child & adolescent psychiatry*, 25(3), 247–259. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0733-1>
- Shah, R., y Zanarini, M. C. (2018). Comorbidity of Borderline Personality Disorder: Current Status and Future Directions. *The Psychiatric clinics of North America*, 41(4), 583–593. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.009>
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., y Perry, D. (2009). Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 3), 617–627. <https://doi.org/10.1093/brain/awn279>
- Shamay-Tsoory, S. G., y Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>
- Sharp, C., y Vanwoerden, S. (2015). Hypermentalizing in borderline personality disorder: A model and data. *Journal of Infant, Child & Adolescent Psychotherapy*, 14(1), 33–45. <https://doi.org/10.1080/15289168.2015.1004890>

- Shehab, M., Abualigah, L., Shambour, Q., Abu-Hashem, M. A., Shambour, M. K. Y., Alsalibi, A. I., y Gandomi, A. H. (2022). Machine learning in medical applications: A review of state-of-the-art methods. *Computers in Biology and Medicine*, 145, 105458. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2022.105458>
- Skodol, A. E. (2000). Gender-specific etiologies for antisocial and borderline personality disorders. *Gender and its effects on psychopathology*, 37-58. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1320546>
- Skodol, A. E., y Bender, D. S. (2003). Why are women diagnosed borderline more than men?. *The Psychiatric quarterly*, 74(4), 349–360. <https://doi.org/10.1023/a:1026087410516>
- Smith A. (2006). Cognitive empathy and emotional empathy in human behavior and evolution. *The Psychological Record*, 56(1), 3–21. <https://doi.org/10.1007/BF03395534>
- Snoek, A., Beekman, A. T. F., Dekker, J., Aarts, I., van Grootheest, G., Blankers, M., Vriend, C., van den Heuvel, O., y Thomaes, K. (2020). A randomized controlled trial comparing the clinical efficacy and cost-effectiveness of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) and integrated EMDR-Dialectical Behavioural Therapy (DBT) in the treatment of patients with post-traumatic stress disorder and comorbid (Sub)clinical borderline personality disorder: study design. *BMC psychiatry*, 20(1), 396. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02713-x>
- Sobota, R., Mihara, T., Forrest, A., Featherstone, R. E., y Siegel, S. J. (2015). Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions, and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism. *Behavioral neuroscience*, 129(4), 389–398. <https://doi.org/10.1037/bne0000074>
- Sofroniew, M. V. (1983). Vasopressin and oxytocin in the mammalian brain and spinal cord. *Trends in Neurosciences*, 6, 467-472. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(83\)90221-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(83)90221-7)
- Somma, A., Ferrara, M., Terrinoni, A., Frau, C., Ardizzone, I., Sharp, C., y Fossati, A. (2019). Hypermentalizing as a marker of borderline personality disorder in Italian adolescents: a cross-cultural replication of Sharp and colleagues' (2011) findings. *Borderline personality disorder and emotion dysregulation*, 6, 5. <https://doi.org/10.1186/s40479-019-0104-5>
- Staebler, K., Renneberg, B., Stopsack, M., Fiedler, P., Weiler, M., y Roepke, S. (2011). Facial emotional expression in reaction to social exclusion in borderline personality

- disorder. *Psychological medicine*, 41(9), 1929–1938.
<https://doi.org/10.1017/S0033291711000080>
- Stagaki, M., Nolte, T., Feigenbaum, J., King-Casas, B., Lohrenz, T., Fonagy, P., Personality and Mood Disorder Research Consortium, y Montague, P. R. (2022). The mediating role of attachment and mentalising in the relationship between childhood maltreatment, self-harm and suicidality. *Child abuse & neglect*, 128, 105576.
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2022.105576>
- Stanley, B., y Siever, L. J. (2010). The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *The American journal of psychiatry*, 167(1), 24–39. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050744>
- Stern, A. (1938). Psychoanalytic investigation of and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanalytic Quarterly*, 7, 467–489.
<https://doi.org/10.1080/21674086.1938.11925367>
- Sterne, J. A. C., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., Wood, A. M., y Carpenter, J. R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*, 338, b2393. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>
- Stietz, J., Jauk, E., Krach, S., y Kanske, P. (2019). Dissociating Empathy From Perspective-Taking: Evidence From Intra- and Inter-Individual Differences Research. *Frontiers in psychiatry*, 10, 126. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00126>
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., y Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(5), 640–656.
<https://doi.org/10.1162/089892998562942>
- Sun, R., Vuillier, L., Deakin, J., y Kogan, A. (2020). Oxytocin increases emotional theory of mind, but only for low socioeconomic status individuals. *Heliyon*, 6(3), e03540.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03540>
- Swannell, S. V., Martin, G. E., Page, A., Hasking, P., y St John, N. J. (2014). Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Suicide & life-threatening behavior*, 44(3), 273–303.
<https://doi.org/10.1111/sltb.12070>
- Szanto, K., Dombrowski, A. Y., Sahakian, B. J., Mulsant, B. H., Houck, P. R., Reynolds, C. F., 3rd, y Clark, L. (2012). Social emotion recognition, social functioning, and attempted suicide in late-life depression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(3), 257–265. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820eea0c>

- Szeto, A., Sun-Suslow, N., Mendez, A. J., Hernandez, R. I., Wagner, K. V., y McCabe, P. M. (2017). Regulation of the macrophage oxytocin receptor in response to inflammation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 312(3), E183–E189. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00346.2016>
- Temes, C. M., Boccagno, C., Gold, A. K., Kobaissi, H., Hsu, I., Montinola, S., y Sylvia, L. G. (2024). Comorbidity of bipolar disorder and borderline personality disorder: Phenomenology, course, and treatment considerations. *Bipolar disorders*, 26(6), 548–555. <https://doi.org/10.1111/bdi.13465>
- Thadani, B., Pérez-García, A. M., y Bermúdez, J. (2022). Functional Impairment in Borderline Personality Disorder: The Mediating Role of Perceived Social Support. *Frontiers in psychology*, 13, 883833. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.883833>
- Thomas, D., y Bonnaire, C. (2023). Non-Suicidal Self-Injury and Emotional Dysregulation in Male and Female Young Adults: A Qualitative Study. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(3), 159–168. <https://doi.org/10.5765/jkacap.230033>
- Thomas, N., Gurvich, C., Hudaib, A. R., Gavrilidis, E., y Kulkarni, J. (2019). Systematic review and meta-analysis of basal cortisol levels in Borderline Personality Disorder compared to non-psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.009>
- Tian, Y., Shi, Y., Chen, X., & Chen, W. (2011). AUC maximizing support vector machine with feature selection. *Procedia Computer Science*, 4, 1691–1698. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2011.04.183>
- Tomás-Labbé, A., Ciampi-Díaz, E., Venegas-Bustos, J., Uribe-San Martín, R., y Cárcamo-Rodríguez, C. (2019). Cognición Social: Conceptos y Bases Neurales. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 57(4), 365-376. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272019000400365>
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J., y Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry research*, 168(3), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- Turecki, G., y Brent, D. A. (2016). Suicide and suicidal behaviour. *Lancet (London, England)*, 387(10024), 1227–1239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
- Unkelbach, C., Guastella, A. J., y Forgas, J. P. (2008). Oxytocin selectively facilitates recognition of positive sex and relationship words. *Psychological science*, 19(11), 1092–1094. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02206.x>

- Unoka, Z. S., Fogd, D., Seres, I., Kéri, S., y Csukly, G. (2015). Early maladaptive schema-related impairment and co-occurring current major depressive episode-related enhancement of mental state decoding ability in borderline personality disorder. *Journal of personality disorders*, 29(2), 145–162. https://doi.org/10.1521/pedi_2014_28_146
- Valenza, E., Simion, F., Cassia, V. M., y Umiltà, C. (1996). Face preference at birth. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 22(4), 892–903. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.22.4.892>
- Van Heel, M., Luyten, P., De Meulemeester, C., Vanwalleghem, D., Vermote, R., y Lowyck, B. (2019). Mentalizing Based on External Features in Borderline Personality Disorder Compared With Healthy Controls: The Role of Attachment Dimensions and Childhood Trauma. *Journal of personality disorders*, 33(6), 736–750. https://doi.org/10.1521/pedi_2019_33_373
- Vegni, N., D'Ardia, C., y Torregiani, G. (2021). Empathy, Mentalization, and Theory of Mind in Borderline Personality Disorder: Possible Overlap With Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in psychology*, 12, 626353. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.626353>
- Vigneaud, V. D., Ressler, C., Swan, C. J. M., Roberts, C. W., Katsoyannis, P. G., y Gordon, S. (1953). The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *Journal of the American Chemical Society*, 75(19), 4879-4880. <https://doi.org/10.1021/ja01115a553>
- Wagner, A. W., y Linehan, M. M. (1999). Facial expression recognition ability among women with borderline personality disorder: implications for emotion regulation?. *Journal of personality disorders*, 13(4), 329–344. <https://doi.org/10.1521/pedi.1999.13.4.329>
- Wang, G. Y., van Eijk, J., Demirakca, T., Sack, M., Krause-Utz, A., Cackowski, S., Schmahl, C., y Ende, G. (2017). ACC GABA levels are associated with functional activation and connectivity in the fronto-striatal network during interference inhibition in patients with borderline personality disorder. *NeuroImage*, 147, 164–174. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.013>
- Wang, W., Zhou, Y., Wang, J., Xu, H., Wei, S., Wang, D., Wang, L., y Zhang, X. Y. (2020). Prevalence, clinical correlates of suicide attempt and its relationship with empathy in patients with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 99, 109863. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109863>

- Whiten, A. (1991). *Natural theories of mind: Evolution, development and simulation of everyday Mindreading*. Oxford: Basil Blackwell.
- Wimmer, H., y Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103–128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- Yang, D. Y., Rosenblau, G., Keifer, C., y Pelphrey, K. A. (2015). An integrative neural model of social perception, action observation, and theory of mind. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 51, 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.020>
- Yavuz, K. F., Şahin, O., Ulusoy, S., İpek, O. U., y Kurt, E. (2016). Experiential avoidance, empathy, and anger-related attitudes in antisocial personality disorder. *Turkish journal of medical sciences*, 46(6), 1792–1800. <https://doi.org/10.3906/sag-1601-80>
- Yeh, Z., Lin, Y., Liu, S., y Fang, C. (2017). Social awareness and its relationship with emotion recognition and theory of mind in patients with borderline personality disorder. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 36, 22–40. doi: [10.1521/jscp.2017.36.1.22](https://doi.org/10.1521/jscp.2017.36.1.22)
- Yuan, L., Liu, S., Bai, X., Gao, Y., Liu, G., Wang, X., Liu, D., Li, T., Hao, A., y Wang, Z. (2016). Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0541-7>
- Zak, P. J., Stanton, A. A., y Ahmadi, S. (2007). Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS one*, 2(11), e1128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001128>
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Hennen, J., Reich, D. B., y Silk, K. R. (2006). Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. *The American journal of psychiatry*, 163(5), 827–832. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.5.827>
- Zegarra-Valdivia, J, y Chino Vilca, B. (2017). Mentalización y teoría de la mente. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 80(3), 189-199. <https://doi.org/10.20453/rnp.v80i3.3156>
- Zegarra-Valdivia, J. A., y Chino-Vilca, B. N. (2019). Social cognition and executive function in borderline personality disorder: evidence of altered cognitive processes. *Salud mental*, 42(1), 33-42. <https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2019.005>
- Zetterqvist, M., Jonsson, L. S., Landberg, Å., y Svedin, C. G. (2021). A potential increase in adolescent nonsuicidal self-injury during covid-19: A comparison of data from three different time points during 2011 - 2021. *Psychiatry research*, 305, 114208. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114208>

Zink, C. F., y Meyer-Lindenberg, A. (2012). Human neuroimaging of oxytocin and vasopressin in social cognition. *Hormones and behavior*, 61(3), 400–409.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.016>

XI. Anexos

Tabla suplementaria 1

Nivel de funcionamiento de la personalidad según el DSM-5-TR

		Personal (self)				Interpersonal
Nivel de deterioro	Identidad	Autodirección	Empatía	Intimidad		
0: Poco deterioro o ningún deterioro	Tiene la conciencia permanente de un <i>self</i> único; mantiene límites apropiados en sus roles.	Establece y aspira a metas basadas en una evaluación realista y razonable de las capacidades personales.	Es capaz de comprender con precisión las experiencias y motivaciones de los demás en la mayoría de situaciones.	Mantiene múltiples relaciones satisfactorias y duraderas con su entorno personal y social.		
	Tiene una autoestima positiva, uniforme y autorregulada; autoevaluación precisa.	Utiliza estándares apropiados de comportamiento y logra satisfacerlos en múltiples esferas.	Comprende y aprecia los puntos de vista de los demás, incluso cuando está en desacuerdo.	Desea y participa en una serie de relaciones cercanas, recíprocas y de apoyo mutuo.		
	Es capaz de sufrir, tolerar y regular una completa gama de emociones.	Puede reflexionar y obtener un significado constructivo de la experiencia interna.	Es consciente del efecto de las propias acciones sobre los demás.	Se esfuerza en cooperar y en obtener beneficios mutuos y responde de manera flexible a la variedad de ideas, emociones y comportamientos de los demás.		

	Personal (self)			Interpersonal
Nivel de deterioro	Identidad	Autodirección	Empatía	Intimidad
1: Algún deterioro	Tiene relativamente intacto el sentido del <i>self</i> , con alguna disminución en la claridad de los límites cuando experimenta emociones fuertes y angustia mental.	Está dirigido a objetivos de manera excesiva, algo inhibido por sus propias metas o éstas entran en conflicto.	Presenta cierto compromiso en la capacidad tanto de percibir como de comprender las experiencias de los demás; puede tender a ver a los demás con expectativas poco razonables o con deseo de control.	Es capaz de establecer relaciones duraderas en la vida personal y comunitaria, con algunas limitaciones en el grado de profundidad y satisfacción.
	A veces su autoestima disminuye; autoevaluación algo distorsionada o demasiado crítica.	Puede tener normas personales poco realista o inadecuadas socialmente, limitando el cumplimiento de algunos aspectos.	Si bien es capaz de considerar y comprender diferentes perspectivas, se resiste a hacerlo.	Es capaz de formar, y desea formar relaciones íntimas y recíprocas, pero puede inhibirse en expresiones significativas, y algunas veces puede restringirse si surgen emociones intensas o conflictivas.
	Las emociones fuertes pueden ser muy molestas y se asocian a restricciones de la gama de experiencias emocionales.	Es capaz de reflexionar sobre sus experiencias internas, pero puede exagerar algún tipo de autoconocimiento (p. ej., emocional, intelectual).	Presenta conciencia inconsistente del efecto de su comportamiento en los demás.	La cooperación puede verse inhibida por estándares irreales; limitado en la capacidad de respetar o responder a las ideas, emociones y conducta de otros.

	Personal (self)			Interpersonal
Nivel de deterioro	Identidad	Autodirección	Empatía	Intimidad
2: Deterioro moderado	<p>Depende excesivamente de los demás para la definición de la identidad, con delimitación difusa de los límites.</p> <p>Posee autoestima vulnerable, controlada por una exagerada preocupación por la evaluación exterior, con deseo de aprobación. Tiene sentido de imperfección o inferioridad, con una autovaloración compensatoria inflada o desinflada.</p>	<p>Frecuentemente las metas no son auto generadoras, sino que son medios para ganar la aprobación exterior, y por ende pueden carecer de coherencia y/o estabilidad</p> <p>Los estándares personales pueden ser irrazonablemente altos (por ejemplo, una necesidad de ser especial o de complacer a los demás), o bajos (por ejemplo, no consonante con prevalecer valores sociales). El cumplimiento se ve comprometido por un sentido de falta de autenticidad.</p>	<p>Está hipersintonizado con las experiencias de los demás, pero solo con respecto a las que son percibidas como relevantes para el <i>self</i>.</p> <p>Es excesivamente autorreferencial; con un compromiso significativo en la capacidad de valorar y entender la experiencia de otros y de considerar perspectivas alternativas.</p>	<p>Es capaz de formar y desea formar relaciones en la vida personal y comunitaria, pero las conexiones pueden ser extensamente superficiales.</p> <p>Las relaciones íntimas se basan predominantemente en juntar las necesidades autoregulatorias y de autoestima, con una expectativa irrealista de ser comprendido perfectamente por los demás.</p>
	<p>La regulación emocional depende de la valoración exterior positiva. Las amenazas a la autoestima pueden engendrar fuertes emociones como la ira o la vergüenza.</p>	<p>Posee capacidad deficiente para reflexionar sobre las experiencias internas.</p>	<p>Generalmente no es consciente o no lo importan los efectos de su comportamiento en los demás, o hay una valoración irrealista del propio efecto.</p>	<p>Tiende a no ver las relaciones en términos de reciprocidad, y coopera predominantemente por ganancia personal.</p>

Nivel de deterioro	Personal (self)			Interpersonal		
	Identidad	Autodirección	Empatía	Intimidad		
3: Deterioro grave	<p>Posee un sentido de autonomía/ acción débil; experiencia de falta de identidad, o vacío. La definición de límites es pobre o rígida: puede mostrar sobreidentificación con los otros, sobre-énfasis en ser independiente de los demás, o vacilación entre estos.</p> <p>La autoestima frágil es fácilmente influenciada por eventos, y la autoimagen carece de coherencia. La autovaloración no está matizada: auto-aversión, auto-engrandecimiento, o una combinación ilógica e irrealista.</p>	<p>Tiene dificultad estableciendo y/o alcanzando metas personales.</p> <p>Los estándares internos de comportamiento no son claros o son contradictorios. La vida es experimentada como sin sentido o como peligrosa.</p>	<p>La capacidad para considerar y entender sentimientos, pensamientos y conductas se encuentra limitada en forma significativa, puede ser que discierna, aspectos muy específicos de la experiencia de los otros en particular vulnerabilidad y sufrimiento.</p> <p>Generalmente incapaz de considerar perspectivas alternativas; altamente amenazado por opiniones diferentes o puntos de vista alternativos.</p>	<p>Existe cierto deseo de formar relaciones en la vida personal y en la comunidad, pero la capacidad para conexiones duraderas y positivas se encuentra significativamente empeorada.</p> <p>Las relaciones se encuentran basadas en una fuerte necesidad del otro (s) y/o por expectativas de abandono o abuso. Los sentimientos acerca de las relaciones íntimas con los otros alternan entre miedo/rechazo y deseos desesperados por conectarse.</p>		
	<p>Emociones rápidamente cambiantes, o sentimiento de desesperanza crónico, inquebrantable.</p>	<p>Posee un compromiso significativo de la capacidad de reflexionar y entender los propios procesos mentales.</p>	<p>Confusión o desconocimiento del impacto de las propias acciones sobre los otros; a menudo desconcertado sobre el pensamiento y acciones de los otros, frecuentemente atribuye motivaciones destructivas a los otros.</p>	<p>Escasa reciprocidad: los otros son conceptualizados primariamente en términos de la forma en la cual afectan al self (negativamente o positivamente); los esfuerzos cooperativos son frecuentemente afectados debido a la percepción de desprecio/desaires/faltas leves (<i>slights</i>).</p>		

	Personal (self)			Interpersonal
Nivel de deterioro	Identidad	Autodirección	Empatía	Intimidad
4: Deterioro extremo	<p>La experiencia de un sentido único del <i>self</i> o del sentido de agencia/autonomía del <i>self</i> virtualmente ausente, o se encuentran organizadas alrededor de persecución externa percibida. Los límites con los otros son confusos o hay falta de límites.</p> <p>Autoimagen débil o distorsionada, fácilmente amenazada por la interacción con los otros, confusión y distorsión significativa acerca de la autovaloración.</p>	<p>Pobre diferenciación de pensamientos respecto a las acciones. Severo compromiso para la capacidad de establecer actividades para lograr metas. Éstas son no realistas o incoherentes.</p>	<p>Posee una marcada incapacidad para identificar y comprender la experiencia y la motivación de los demás.</p>	<p>El deseo de afiliación es limitado porque presenta un profundo desinterés o expectativas de daño. El compromiso con los demás es individual, desorganizado o siempre negativo.</p>
	<p>Las normas internas de conducta son casi inexistentes. Su cumplimiento genuino es prácticamente inconcebible</p>	<p>La atención a las perspectivas o puntos de vista de los otros es casi nula (la atención es hipervigilante, centrada en la satisfacción de sus necesidades en la evitación del daño).</p>	<p>Las relaciones se conceptualizan casi exclusivamente en términos de su capacidad para proporcionar bienestar o infligir dolor y sufrimiento.</p>	
	<p>Emociones no congruentes con el contexto o con la experiencia interna, el odio y la agresión pueden ser los afectos dominantes, aunque pueden ser negados y atribuidos a los otros.</p>	<p>Es profundamente incapaz de reflexionar de manera constructiva acerca de la propia experiencia. Las motivaciones personales pueden reconocerse o atribuirse a experiencias externas o ajenas a uno mismo.</p>	<p>Las interacciones sociales pueden ser confusas y desorientadas.</p>	<p>El comportamiento social/interpersonal no es recíproco, sino que busca la satisfacción de necesidades básicas o la evitación del dolor.</p>

Tabla suplementaria 2

Valores de la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento

100-91	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, la persona evaluada nunca parece superada por los problemas de su vida, es valorada por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
90-81	Síntomas ausentes o mínimos (p. ej. ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, el sujeto evaluado se muestra interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
80-71	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej. dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej. descenso temporal del rendimiento escolar).
70-61	Algunos síntomas leves (p. ej. humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej. hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
60-51	Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos/as, conflictos con compañeros/as de trabajo o de escuela).
50-41	Síntomas graves (p. ej. ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar (p. ej. sin amigos/as, incapaz de mantenerse en un empleo).
40-31	Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej. el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej. una persona adulta depresiva evita a sus amistades, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un/a niño/a golpea frecuentemente a niños/as más pequeños/as, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
30-21	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o alucinaciones o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej. a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos/as).
20-11	Algún peligro de causar lesiones a otras personas o a sí mismo/a (p. ej. intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento/a; excitación maníaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej. con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej. muy incoherente o mudo).
10-1	Peligro persistente de lesionar gravemente a otras personas o a sí mismo/a (p. ej. violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
0	Información inadecuada.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“INVESTIGACIÓN DE LA ASOCIACIÓN FENOTÍPICA Y ENDOFENOTÍPICA DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD Y LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA”

Yo.....

He leído y comprendido la información escrita que se me ha entregado.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y discutir de este estudio con los médicos o investigadores.

Mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente.

Sé que tengo libertad para no realizar estas pruebas sin que ello implique ningún perjuicio en la atención médica que pueda recibir.

Estoy de acuerdo con que mi consentimiento por escrito y otros datos estén a disposición del hospital y del Proyecto de Investigación en el que estoy participando, pero siempre respetando la confidencialidad y la garantía de que mis datos no estarán disponibles públicamente de forma que pueda ser identificado.

Es posible que dicho estudio no derive en ningún resultado concluyente acerca de mi posible enfermedad.

Con todo esto doy mi consentimiento para participar en el mencionado estudio.

Firma:

Firma del Investigador:

DNI:

Firma del representante legal si procede:

DNI:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

“ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN FENOTÍPICA Y ENDOFENOTÍPICA DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD CON LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA”

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es una patología grave y heterogénea en la que la intensa inestabilidad afectiva, la hipersensibilidad social, el miedo al abandono, la ira/agresividad inadecuada y las relaciones interpersonales severamente inestables son aspectos principales del trastorno.

Las personas con TLP se caracterizan mayormente por relaciones numerosas pero intensas e inestables, patológicamente dependientes y globalmente insatisfactorias. Se ha detectado un subgrupo de pacientes diagnosticados de TLP que presenta mayores dificultades para comprender las conductas sociales de los otros, mostrando dificultades para las interacciones empáticas. Muchos de los pacientes de este subgrupo presentan también rasgos y signos sintomáticos del espectro autista que no habían sido detectados previamente.

Se han propuesto varias causas para el desarrollo del trastorno límite de la personalidad, desde problemas en la infancia, causas hereditarias o genéticas, hasta alteraciones en los mecanismos cerebrales, aunque todo ello está en proceso de investigación. Parece que los pacientes con estos trastornos tienen una manera diferente de entender y procesar las emociones ante distintas situaciones de tipo emocional y ante las expresiones faciales de los demás, lo que podría estar afectando a su manera de reaccionar ante las emociones. También hay indicios de que sus bases biológicas y genéticas pueden sufrir anomalías que les hacen comportarse de esta manera.

El objetivo de este proyecto es estudiar las diferentes vías psicobiológicas que subyacen a las dificultades en las relaciones interpersonales de los pacientes con trastorno límite de la personalidad y establecer dianas terapéuticas que permitan un mejor tratamiento del mismo. Para ello, se utilizarán cuestionarios y entrevistas, y, en un momento del estudio, se le realizará un análisis de sangre para recoger las medidas biológicas de medidas de oxitocina y de serotonina, marcadores inflamatorios y de actividad bacteriana del tracto digestivo y receptores de la actividad inmunitaria.

El estudio constará de dos visitas. En la primera (de aproximadamente una hora y media de duración) se le administrará un protocolo de entrevistas (2 entrevistas diagnósticas y 3 de carácter clínico así como preguntas acerca de sus datos sociodemográficos) y se le entregará un paquete de cuestionarios clínicos para que pueda rellenar tranquilamente en su casa. Ese mismo día se le citará para hacerse una analítica de sangre e inmediatamente después para que venga a la segunda visita (de aproximadamente una hora y media de duración), en la que se le administrará el resto de las pruebas por ordenador. La toma de muestras de sangre se realizará en ayunas. Se extraerá la muestra en un tubo de 10 mL: posteriormente (en las 2 horas siguientes) se preparará el plasma y las células mononucleares según el protocolo establecido en el proyecto. La muestra se trasladará en frío (hielo picado) a los laboratorios de la facultad de Medicina de la UCM (Dpto de farmacología, responsable Dr Leza) donde se procesará en un periodo no superior a 3 horas postextracción. La/s alícuota/s de plasma se congelará/n a -20. Las alícuotas de células se congelarán a -80 °C. Una vez se tengan todas las muestras biológicas del proyecto se procederá a su análisis (según el plan de trabajo del proyecto). Durante todo ese tiempo las muestras se custodiarán en las instalaciones del Dpto de Farmacología de la facultad de medicina. Una vez que se dé por terminado el proyecto, presentado los resultados, si existe restos de muestras biológicas, se destruirán según los protocolos de retirada de muestras biológicas que existen en el Dpto de Farmacología por personal cualificado.

Estas pruebas no tienen ningún efecto adverso ni ninguna contraindicación conocida, exceptuando el posible estrés que puede causar una inyección durante un análisis de sangre. La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Así mismo es posible que no haya ningún beneficio en particular para usted. Puede retirarse en cualquier momento sin dar ninguna explicación al respecto.

La información obtenida es de carácter confidencial para uso exclusivo en esta investigación y estará protegida de acuerdo a la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. Para ello se guardarán las pruebas y cuestionarios en carpetas codificadas para procurar el anonimato de los participantes. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la legislación de protección de datos. De acuerdo a lo que ésta establece, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

El médico responsable de la investigación es el Dr. José Luis Carrasco y puede contactarle en el teléfono 913303572 para cualquier aclaración o duda al respecto.

!!!MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!!!

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

“ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN FENOTÍPICA Y ENDOFENOTÍPICA DEL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD CON LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA”

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es una patología grave y heterogénea en la que la intensa inestabilidad afectiva, la hipersensibilidad social, el miedo al abandono, la ira/agresividad inadecuada y las relaciones interpersonales severamente inestables son aspectos principales del trastorno.

Las personas con TLP se caracterizan mayormente por relaciones numerosas pero intensas e inestables, patológicamente dependientes y globalmente insatisfactorias. Se ha detectado un subgrupo de pacientes diagnosticados de TLP que presenta mayores dificultades para comprender las conductas sociales de los otros, mostrando dificultades para las interacciones empáticas. Muchos de los pacientes de este subgrupo presentan también rasgos y signos sintomáticos del espectro autista que no habían sido detectados previamente.

Se han propuesto varias causas para el desarrollo del trastorno límite de la personalidad, desde problemas en la infancia, causas hereditarias o genéticas, hasta alteraciones en los mecanismos cerebrales, aunque todo ello está en proceso de investigación. Parece que los pacientes con estos trastornos tienen una manera diferente de entender y procesar las emociones ante distintas situaciones de tipo emocional y ante las expresiones faciales de los demás, lo que podría estar afectando a su manera de reaccionar ante las emociones. También hay indicios de que sus bases biológicas y genéticas pueden sufrir anomalías que les hacen comportarse de esta manera.

El objetivo de este proyecto es estudiar las diferentes vías psicobiológicas que subyacen a las dificultades en las relaciones interpersonales de los pacientes con trastorno límite de la personalidad y establecer dianas terapéuticas que permitan un mejor tratamiento del mismo. Para ello, se utilizarán cuestionarios y entrevistas, y, en un momento del estudio, se le realizará un análisis de sangre para recoger las medidas biológicas de medidas de oxitocina y de serotonina, marcadores inflamatorios y de actividad bacteriana del tracto digestivo y receptores de la actividad inmunitaria.

El estudio constará de dos visitas. En la primera (de aproximadamente hora y media de duración) se le administrará un protocolo de entrevistas (2 entrevistas diagnósticas y 3 de carácter clínico así como preguntas acerca de sus datos sociodemográficos) y se le entregará un paquete de cuestionarios clínicos para que pueda rellenar tranquilamente en su casa. Ese mismo día se le citará para hacerse una analítica de sangre e inmediatamente después para que venga a la segunda visita (de aproximadamente una hora y media de duración), en la que se le administrará el resto de las pruebas por ordenador. La toma de muestras de sangre se realizará en ayunas. Se extraerá la misma en un tubo de 10 mL: posteriormente (en las 2 horas siguientes) se preparará el plasma y las células mononucleares según el protocolo establecido en el proyecto. La muestra se trasladará en frío (hielo picado) a los laboratorios de la facultad de Medicina de la UCM (Dpto de farmacología, responsable Dr Leza) donde se procesará en un periodo no superior a 3 horas postextracción. La/s alícuota/s de plasma se congelará/n a -20. Las alícuotas de células se congelarán a -80 °C. Una vez se tengan todas las muestras biológicas del proyecto se procederá a su análisis (según el plan de trabajo del proyecto). Durante todo ese tiempo las muestras se custodiarán en las instalaciones del Dpto de Farmacología de la facultad de medicina. Una vez que se dé por terminado el proyecto, presentado los resultados, si existe restos de muestras biológicas, se destruirán según los protocolos de retirada de muestras biológicas que existen en el Dpto de Farmacología por personal cualificado.

Estas pruebas no tienen ningún efecto adverso ni ninguna contraindicación conocida, exceptuando el posible estrés que puede causar una inyección durante un análisis de sangre. La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y su no aceptación no afecta en ninguna medida al tratamiento habitual que puede estar usted recibiendo en el centro. Así mismo es posible que no haya ningún beneficio en particular para usted. Puede retirarse en cualquier momento sin dar explicaciones y sin que repercuta en sus cuidados médicos.

La información obtenida es de carácter confidencial para uso exclusivo en esta investigación y estará protegida de acuerdo a la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. Para ello se guardarán las pruebas y cuestionarios en carpetas codificadas para procurar el anonimato de los participantes. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la legislación de protección de datos. De acuerdo a lo que ésta establece, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

El médico responsable de la investigación es el Dr. José Luis Carrasco y puede contactarle en el teléfono 913303572 para cualquier aclaración o duda al respecto.

¡¡¡MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!!!

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 05/02/2020, acta 2.1/20 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN FENOTÍPICA Y ENDOFENOTÍPICA DEL TRASTORNO LIMITE DE LA PERSONALIDAD CON LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA"

Código Interno: 20/095-E_BS

Versión Protocolo Evaluada:

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. José Luis Carrasco Perera** como investigador principal en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 18 de marzo de 2020



Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Supplementary table 3

Accuracy values with different hyperparameters of the models created for the prediction of patients with self-harm and without

ST3.a. Random Forest

mtry	min.node.size	Accuracy
3	2	0.5606667
3	3	0.5711429
3	4	0.5613333
3	5	0.5596190
3	10	0.5591429
3	15	0.5702857
3	20	0.5758095
3	30	0.5562857
4	2	0.5482857
4	3	0.5681905
4	4	0.5648571
4	5	0.5629524
4	10	0.5655238
4	15	0.5694286
4	20	0.5642857
4	30	0.5536190
5	2	0.5573333
5	3	0.5531429
5	4	0.5508571
5	5	0.5506667
5	10	0.5574286
5	15	0.5558095
5	20	0.5711429
5	30	0.5562857
7	2	0.5641905
7	3	0.5304762
7	4	0.5360952
7	5	0.5524762
7	10	0.5602857
7	15	0.5420952
7	20	0.5342857
7	30	0.5504762

Note. The table shows the accuracy values for the Random Forest model according to the different hyperparameters tested. Mtry: number of the random features. Number of variables randomly sampled as candidates at each split. min.node.size: minimum node size. Minimum size that a node must have to be split.

ST3.b. Support Vector Machine

Sigma	C	Accuracy
0.001	1	0.6004762
0.001	20	0.6006667
0.001	50	0.6539048
0.001	100	0.6559048
0.001	200	0.6490476
0.001	500	0.6172381
0.001	700	0.6100000
0.010	1	0.6004762
0.010	20	0.6050476
0.010	50	0.6023810
0.010	100	0.6103810
0.010	200	0.6059048
0.010	500	0.5525714
0.010	700	0.5632381
0.100	1	0.5505714
0.100	20	0.5460000
0.100	50	0.5460000
0.100	100	0.5460000
0.100	200	0.5460000
0.100	500	0.5460000
0.100	700	0.5460000
0.500	1	0.5818095
0.500	20	0.5971429
0.500	50	0.5971429
0.500	100	0.5971429
0.500	200	0.5971429
0.500	500	0.5971429
0.500	700	0.5971429
1.000	1	0.6004762
1.000	20	0.6004762
1.000	50	0.6004762
1.000	100	0.6004762
1.000	200	0.6004762
1.000	500	0.6004762
1.000	700	0.6004762

Note. The table shows the accuracy values in the Support Vector Machine model according to the different hyperparameters tested. Sigma: radial kernel coefficient. C: cost. Penalties for hyperplane margin violations

ST3.c. Gradient Boosting

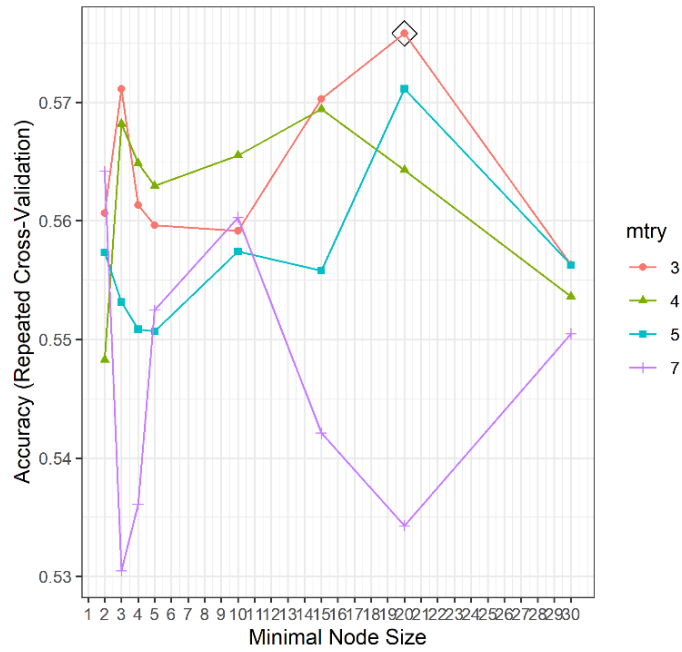
Shrinkage	interaction.depth	n.minobsinnode	n.trees	Accuracy
0.001	1	2	500	0.6038095
0.001	1	2	1000	0.6301905
0.001	1	2	2000	0.5920000
0.001	1	5	500	0.6038095
0.001	1	5	1000	0.6281905
0.001	1	5	2000	0.6241905
0.001	1	15	500	NaN
0.001	1	15	1000	NaN
0.001	1	15	2000	NaN
0.001	2	2	500	0.6056190
0.001	2	2	1000	0.6101905
0.001	2	2	2000	0.5675238
0.001	2	5	500	0.6186667
0.001	2	5	1000	0.6300000
0.001	2	5	2000	0.6141905
0.001	2	15	500	NaN
0.001	2	15	1000	NaN
0.001	2	15	2000	NaN
0.010	1	2	500	0.5988571
0.010	1	2	1000	0.5700000
0.010	1	2	2000	0.5620000
0.010	1	5	500	0.6015238
0.010	1	5	1000	0.6125714
0.010	1	5	2000	0.5903810
0.010	1	15	500	NaN
0.010	1	15	1000	NaN
0.010	1	15	2000	NaN
0.010	2	2	500	0.5861905
0.010	2	2	1000	0.5521905
0.010	2	2	2000	0.5443810
0.010	2	5	500	0.5983810
0.010	2	5	1000	0.6014286
0.010	2	5	2000	0.6076190
0.010	2	15	500	NaN
0.010	2	15	1000	NaN
0.010	2	15	2000	NaN
0.100	1	2	500	0.5568571
0.100	1	2	1000	0.5483810
0.100	1	2	2000	0.5241905
0.100	1	5	500	0.5895238
0.100	1	5	1000	0.6081905
0.100	1	5	2000	0.6145714
0.100	1	15	500	NaN
0.100	1	15	1000	NaN
0.100	1	15	2000	NaN
0.100	2	2	500	0.5318095
0.100	2	2	1000	0.5386667
0.100	2	2	2000	0.5313333
0.100	2	5	500	0.5605714
0.100	2	5	1000	0.5763810
0.100	2	5	2000	0.5723810
0.100	2	15	500	NaN
0.100	2	15	1000	NaN
0.100	2	15	2000	NaN

Note. The table shows the accuracy values in the Gradient Boosting model according to the different hyperparameters tested. Shrinkage: this parameter, also known as learning rate, controls the influence that each model has on the ensemble as a whole, interaction.depth: maximum nodes per tree, complexity of the trees used as weak learner, in particular, the total number of splits the tree has, n.minobsinnode: number minimum observations in nodes. Minimum number of observations that a node must have in order to be divided, n.trees: number of trees. Number of iterations of the boosting algorithm.

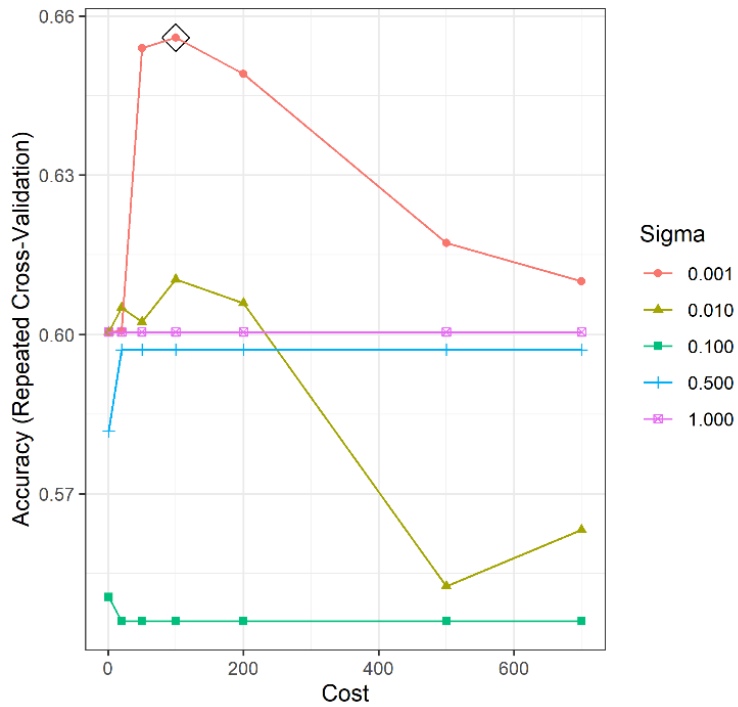
Supplementary figure 1

Accuracy values with different hyperparameters of the models created for the prediction of patients with self-harm and without

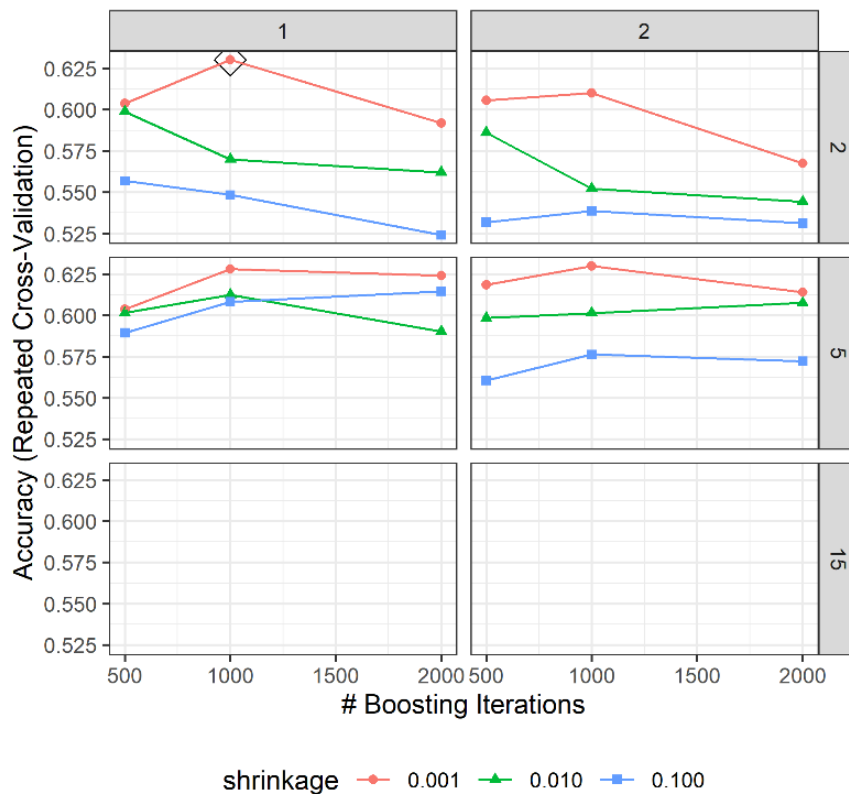
SF1.a. Random Forest



SF1.b. Support Vector Machine



SF1.c. Gradient Boosting



Note. Figure SF1.a. The x-axis represents the tested values of the min.node.size hyperparameter. The y-axis represents the average of the accuracy values of the different replicates of the Cross-Validation. The red line represents the model average accuracy values when mtry= 3 The green line represents the model average accuracy values when mtry= 4. The blue line represents the model average accuracy values when mtry= 5. The purple line represents the model average accuracy values when mtry= 7. mtry= number of the random features. Number of variables randomly sampled as candidates at each split, min.node.size= minimum node size. Minimum size that a node must have in order to be split.

Figure SF1.b. The x-axis represents the tested values of the Cost hyperparameter. The y-axis represents the average of the accuracy values of the different replicates of the Cross-Validation. The red line represents the model average accuracy values when Sigma= 0.001. The brown line represents the model average accuracy values when Sigma= 0. 01. The green line represents the model average accuracy values when Sigma= 0. 1. The blue line represents the model average accuracy values when Sigma= 0.5. The purple line represents the model average accuracy values when Sigma= 1. Sigma= radial kernel coefficient, C= cost. Penalties for hyperplane margin violations.

Figure SF1.c. The x-axis represents the tested values of the n.trees hyperparameter. The y-axis represents the average of the accuracy values of the different replicates of the Cross-Validation. The red line represents the model average accuracy values when Shrinkage= 0.001. The green line represents the model average accuracy values when Shrinkage= 0.01. The blue line represents the model average accuracy values when Shrinkage= 0. 1. Shrinkage= this parameter, also known as learning rate, controls the influence that each model has on the ensemble as a whole, interaction.depth= maximum nodes per tree, complexity of the trees used as weak learner, in particular, the total number of splits the tree has, n.minobsinnode= number minimum observations in nodes. Minimum number of observations that a node must have in order to be divided, n.trees= number of trees. Number of iterations of the boosting algorithm.

Supplementary table 4

Accuracy values 10-fold-cross-validation of the models created for the prediction of patients with self-harm and without

Resample	Accuracy			
	Logistic Model	Random Forest	SVM	Gradient Boosting
Fold01.Rep1	0.4000000	0.4000000	0.4000000	0.6000000
Fold01.Rep2	0.8000000	0.4000000	0.8000000	0.4000000
Fold01.Rep3	0.8000000	0.6000000	0.8000000	0.6000000
Fold01.Rep4	0.6666667	0.5000000	0.6666667	0.3333333
Fold01.Rep5	0.6666667	0.5000000	0.6666667	0.6666667
Fold02.Rep1	1.0000000	1.0000000	1.0000000	0.6000000
Fold02.Rep2	1.0000000	0.6000000	1.0000000	0.6000000
Fold02.Rep3	0.2000000	0.2000000	0.4000000	0.6000000
Fold02.Rep4	0.8000000	0.6000000	0.8000000	0.6000000
Fold02.Rep5	0.4000000	0.8000000	0.8000000	0.6000000
Fold03.Rep1	0.5000000	0.3333333	0.6666667	0.5000000
Fold03.Rep2	0.2000000	0.6000000	0.4000000	0.8000000
Fold03.Rep3	0.6000000	0.6000000	0.8000000	0.6000000
Fold03.Rep4	0.5714286	0.4285714	0.5714286	0.5714286
Fold03.Rep5	0.6000000	0.6000000	0.6000000	0.6000000
Fold04.Rep1	0.4000000	0.4000000	0.4000000	0.6000000
Fold04.Rep2	0.4000000	0.2000000	0.2000000	0.6000000
Fold04.Rep3	0.5000000	0.5000000	0.6666667	0.6666667
Fold04.Rep4	0.6000000	0.6000000	0.6000000	0.6000000
Fold04.Rep5	0.5000000	0.3333333	0.5000000	0.6666667
Fold05.Rep1	0.2000000	0.4000000	0.4000000	0.8000000
Fold05.Rep2	0.6666667	0.6666667	0.6666667	0.5000000
Fold05.Rep3	0.3333333	0.3333333	0.5000000	0.3333333
Fold05.Rep4	0.6000000	1.0000000	0.8000000	0.6000000
Fold05.Rep5	0.6000000	0.6000000	0.6000000	0.6000000
Fold06.Rep1	0.6000000	0.6000000	1.0000000	0.6000000
Fold06.Rep2	0.8333333	0.6666667	0.8333333	0.6666667
Fold06.Rep3	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
Fold06.Rep4	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.6666667
Fold06.Rep5	0.5714286	0.7142857	0.8571429	0.7142857
Fold07.Rep1	0.4000000	0.4000000	0.6000000	0.6000000
Fold07.Rep2	0.4285714	0.4285714	0.5714286	0.5714286
Fold07.Rep3	0.5714286	0.5714286	0.5714286	0.7142857
Fold07.Rep4	0.6666667	0.3333333	0.6666667	0.5000000
Fold07.Rep5	0.6000000	0.4000000	0.6000000	0.4000000
Fold08.Rep1	0.7142857	0.7142857	0.8571429	0.5714286
Fold08.Rep2	0.3333333	0.5000000	0.5000000	0.6666667
Fold08.Rep3	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.6666667
Fold08.Rep4	0.4000000	0.6000000	0.4000000	0.8000000
Fold08.Rep5	0.4000000	0.6000000	0.4000000	0.8000000
Fold09.Rep1	0.6666667	0.6666667	0.6666667	0.6666667
Fold09.Rep2	0.4000000	0.6000000	0.6000000	0.6000000
Fold09.Rep3	0.6000000	0.6000000	0.8000000	0.6000000
Fold09.Rep4	0.4000000	0.6000000	0.6000000	0.6000000
Fold09.Rep5	0.6000000	0.6000000	0.6000000	0.8000000
Fold10.Rep1	0.8333333	0.6666667	0.8333333	1.0000000
Fold10.Rep2	0.2000000	0.6000000	0.4000000	0.6000000
Fold10.Rep3	1.0000000	1.0000000	1.0000000	0.8000000
Fold10.Rep4	0.4000000	0.6000000	0.6000000	0.8000000
Fold10.Rep5	0.6666667	0.6666667	0.6666667	0.6666667

Note. The Accuracy values shown from the cross-validation process were those created with the hyperparameters that obtained the best average accuracy. Foldk= the sample data are divided into K subsets, one being training and the rest test data, Repk= repetition k. Number of the repetition carried out in the cross-validation process, SVM= Support Vector Machine.

Supplementary table 5

Accuracy values with different hyperparameters of the models created for the prediction of patients with suicide attempt and without

ST5.a. Random Forest.

mtry	min.node.size	Accuracy
3	2	0.8020000
3	3	0.8020000
3	4	0.8020000
3	5	0.8060000
3	10	0.7986667
3	15	0.8200000
3	20	0.8200000
3	30	0.8200000
4	2	0.7946667
4	3	0.7846667
4	4	0.7986667
4	5	0.7873333
4	10	0.7960000
4	15	0.8066667
4	20	0.8166667
4	30	0.8200000
5	2	0.7700000
5	3	0.7946667
5	4	0.7886667
5	5	0.7913333
5	10	0.7880000
5	15	0.8026667
5	20	0.8133333
5	30	0.8166667
7	2	0.7700000
7	3	0.7740000
7	4	0.7740000
7	5	0.7840000
7	10	0.7773333
7	15	0.7880000
7	20	0.8066667
7	30	0.7993333

Note. The table shows the accuracy values for the Random Forest model according to the different hyperparameters tested. mtry= number of the random features. Number of variables randomly sampled as candidates at each split. min.node.size= minimum node size. Minimum size that a node must have to be split.

ST5.b. Support Vector Machine

Sigma	C	Accuracy
0.001	1	0.8200000
0.001	20	0.8200000
0.001	50	0.8160000
0.001	100	0.7480000
0.001	200	0.7100000
0.001	500	0.6953333
0.001	700	0.6913333
0.010	1	0.8200000
0.010	20	0.7060000
0.010	50	0.7326667
0.010	100	0.7446667
0.010	200	0.7593333
0.010	500	0.7593333
0.010	700	0.7593333
0.100	1	0.8200000
0.100	20	0.7880000
0.100	50	0.7880000
0.100	100	0.7880000
0.100	200	0.7880000
0.100	500	0.7880000
0.100	700	0.7880000
0.500	1	0.8200000
0.500	20	0.8200000
0.500	50	0.8200000
0.500	100	0.8200000
0.500	200	0.8200000
0.500	500	0.8200000
0.500	700	0.8200000
1.000	1	0.8200000
1.000	20	0.8200000
1.000	50	0.8200000
1.000	100	0.8200000
1.000	200	0.8200000
1.000	500	0.8200000
1.000	700	0.8200000

Note. The table shows the accuracy values in the Support Vector Machine model according to the different hyperparameters tested. Sigma= radial kernel coefficient, C= cost. Penalties for hyperplane margin violations.

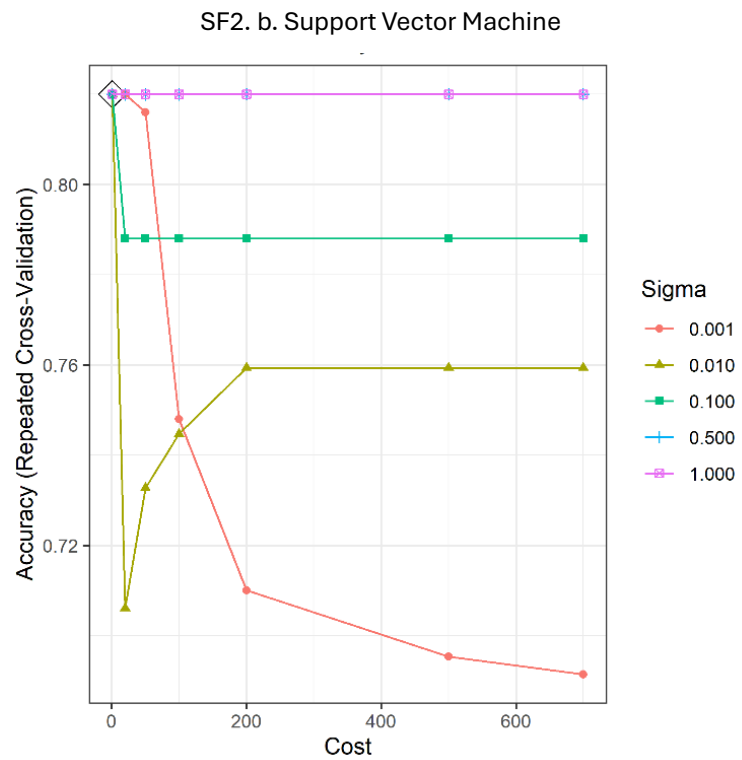
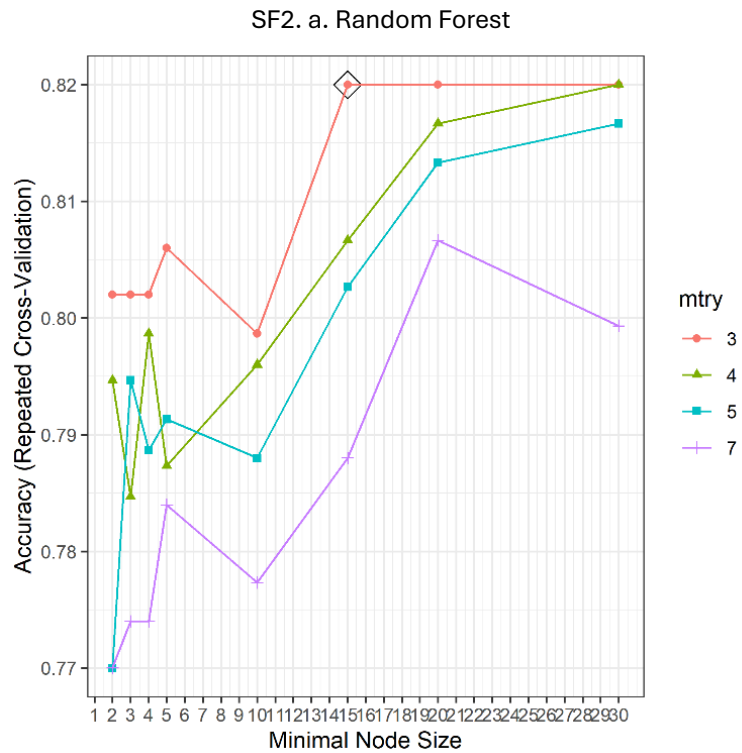
ST5.c. Gradient Boosting

Shrinkage	interaction.depth	n.minobsinnode	n.trees	Accuracy
0.001	1	2	500	0.8200000
0.001	1	2	1000	0.8200000
0.001	1	2	2000	0.8200000
0.001	1	5	500	0.8200000
0.001	1	5	1000	0.8200000
0.001	1	5	2000	0.8166667
0.001	1	15	500	NaN
0.001	1	15	1000	NaN
0.001	1	15	2000	NaN
0.001	2	2	500	0.8200000
0.001	2	2	1000	0.8200000
0.001	2	2	2000	0.8200000
0.001	2	5	500	0.8200000
0.001	2	5	1000	0.8200000
0.001	2	5	2000	0.8200000
0.001	2	15	500	NaN
0.001	2	15	1000	NaN
0.001	2	15	2000	NaN
0.010	1	2	500	0.8020000
0.010	1	2	1000	0.7586667
0.010	1	2	2000	0.7553333
0.010	1	5	500	0.7920000
0.010	1	5	1000	0.7986667
0.010	1	5	2000	0.7946667
0.010	1	15	500	NaN
0.010	1	15	1000	NaN
0.010	1	15	2000	NaN
0.010	2	2	500	0.7980000
0.010	2	2	1000	0.7733333
0.010	2	2	2000	0.7560000
0.010	2	5	500	0.7953333
0.010	2	5	1000	0.7966667
0.010	2	5	2000	0.7966667
0.010	2	15	500	NaN
0.010	2	15	1000	NaN
0.010	2	15	2000	NaN
0.100	1	2	500	0.7473333
0.100	1	2	1000	0.7420000
0.100	1	2	2000	0.7420000
0.100	1	5	500	0.7906667
0.100	1	5	1000	0.8020000
0.100	1	5	2000	0.7993333
0.100	1	15	500	NaN
0.100	1	15	1000	NaN
0.100	1	15	2000	NaN
0.100	2	2	500	0.7433333
0.100	2	2	1000	0.7426667
0.100	2	2	2000	0.7386667
0.100	2	5	500	0.7880000
0.100	2	5	1000	0.7780000
0.100	2	5	2000	0.7666667
0.100	2	15	500	NaN
0.100	2	15	1000	NaN
0.100	2	15	2000	NaN

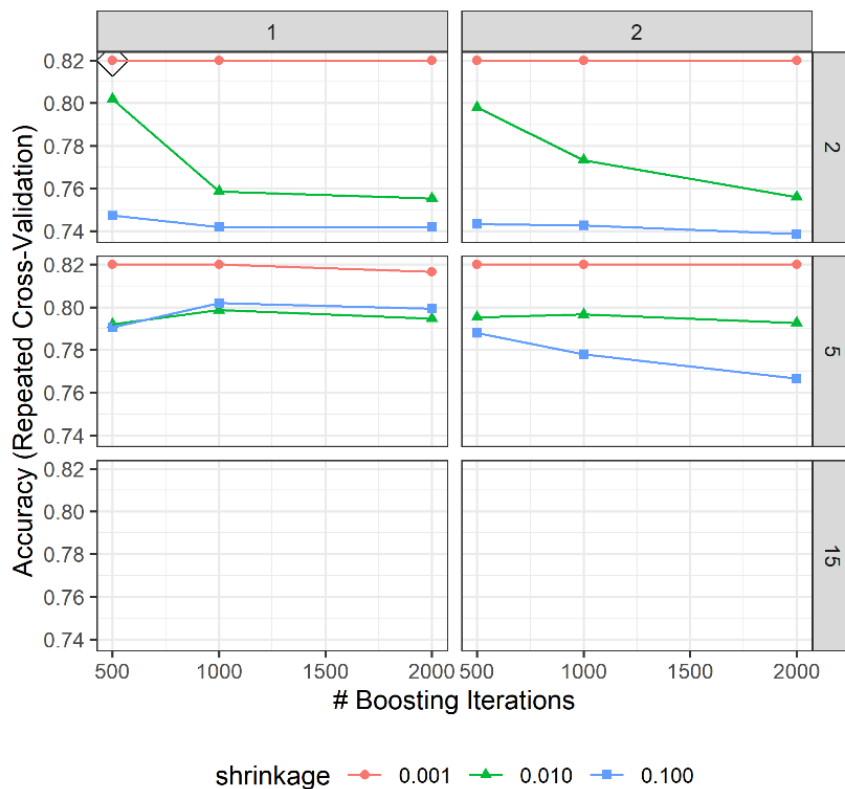
Note. The table shows the accuracy values in the Gradient Boosting model according to the different hyperparameters tested. Shrinkage= this parameter, also known as learning rate, controls the influence that each model has on the ensemble as a whole, interaction.depth= maximum nodes per tree, complexity of the trees used as weak learner, in particular, the total number of splits the tree has, n.minobsinnode= number minimum observations in nodes. Minimum number of observations that a node must have in order to be divided, n.trees= number of trees. Number of iterations of the boosting algorithm.

Supplementary figure 2

Accuracy values with different hyperparameters of the models created for the prediction of patients with suicide attempt and without.



SF2. c. Gradient Boosting



Note. Figure SF2.a. The x-axis represents the tested values of the min.node.size hyperparameter. The y-axis represents the average of the accuracy values of the different replicates of the Cross-Validation. The red line represents the model average accuracy values when mtry= 3 The green line represents the model average accuracy values when mtry= 4. The blue line represents the model average accuracy values when mtry= 5. The purple line represents the model average accuracy values when mtry= 7. mtry= number of the random features. Number of variables randomly sampled as candidates at each split, min.node.size= minimum node size. Minimum size that a node must have in order to be split.

Figure SF2.b. The x-axis represents the tested values of the Cost hyperparameter. The y-axis represents the average of the accuracy values of the different replicates of the Cross-Validation. The red line represents the model average accuracy values when Sigma= 0.001. The brown line represents the model average accuracy values when Sigma= 0. 01. The green line represents the model average accuracy values when Sigma= 0. 1. The blue line represents the model average accuracy values when Sigma= 0.5. The purple line represents the model average accuracy values when Sigma= 1. Sigma= radial kernel coefficient, C= cost. Penalties for hyperplane margin violations.

Figure SF2.c. The x-axis represents the tested values of the n.trees hyperparameter. The y-axis represents the average of the accuracy values of the different replicates of the Cross-Validation. The red line represents the model average accuracy values when Shrinkage= 0.001. The green line represents the model average accuracy values when Shrinkage= 0.01. The blue line represents the model average accuracy values when Shrinkage= 0. 1. Shrinkage= this parameter, also known as learning rate, controls the influence that each model has on the ensemble as a whole, interaction.depth= maximum nodes per tree, complexity of the trees used as weak learner, in particular, the total number of splits the tree has, n.minobsinnode= number minimum observations in nodes. Minimum number of observations that a node must have in order to be divided, n.trees= number of trees. Number of iterations of the boosting algorithm.

Supplementary table 6

Accuracy values 10-fold-cross-validation of the models created for the prediction of patients with suicide attempt and without

sample	Accuracy			
	Logistic Model	Random Forest	SVM	Gradient Boosting
ld01.Rep1	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld01.Rep2	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld01.Rep3	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld01.Rep4	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld01.Rep5	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld02.Rep1	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld02.Rep2	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld02.Rep3	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld02.Rep4	0.4000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld02.Rep5	0.5000000	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld03.Rep1	0.8000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld03.Rep2	0.8000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld03.Rep3	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld03.Rep4	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld03.Rep5	0.5000000	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld04.Rep1	0.4000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld04.Rep2	0.4000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld04.Rep3	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld04.Rep4	0.8000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld04.Rep5	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld05.Rep1	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld05.Rep2	0.5000000	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld05.Rep3	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld05.Rep4	0.8000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld05.Rep5	1.0000000	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld06.Rep1	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld06.Rep2	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld06.Rep3	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld06.Rep4	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld06.Rep5	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld07.Rep1	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld07.Rep2	1.0000000	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld07.Rep3	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld07.Rep4	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld07.Rep5	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld08.Rep1	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld08.Rep2	0.8000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld08.Rep3	1.0000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld08.Rep4	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld08.Rep5	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld09.Rep1	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld09.Rep2	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld09.Rep3	0.4000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld09.Rep4	0.6000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld09.Rep5	0.8000000	0.8000000	0.8000000	0.8000000
ld10.Rep1	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld10.Rep2	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld10.Rep3	0.8333333	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld10.Rep4	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333
ld10.Rep5	0.6666667	0.8333333	0.8333333	0.8333333

Note. The Accuracy values shown from the cross-validation process were those created with the hyperparameters that obtained the best average accuracy. Foldk= the sample data are divided into K subsets, one being training and the rest test data, Repk= repetition k. Number of the repetition carried out in the cross-validation process, SVM= Support Vector Machine.

XII. Articles published



Social cognition deficits in borderline personality disorder: Clinical relevance

Alejandra Galvez-Merlin^{a,b}, Jose Manuel Lopez-Villatoro^{a,b}, Pilar de la Higuera-Gonzalez^{a,c,*}, Alejandro de la Torre-Luque^{b,d}, Blanca Reneses-Prieto^{a,b,d}, Marina Diaz-Marsa^{a,b,d}, Jose L. Carrasco^{a,b,d}

^a Health Research Institute, Hospital Clinico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

^b Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

^c Department of Personality, Assessment and Clinical Psychology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

^d Centre for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Borderline personality disorder
Social cognition
Theory of mind
Emotional regulation

ABSTRACT

Interpersonal difficulties in borderline personality disorder (BPD) have been suggested to be related to impairments in Social Cognition (SC), mainly due to deficits in Theory of Mind (ToM). However, literature is scarce and ambiguous. This work aims to study the SC impairments in BPD patients, by the specific assessment of ToM deficits, and to investigate the relationship between these SC impairments and clinical variables. 82 BPD patients with BPD and 47 control subjects were assessed with the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). Clinical variables of severity, chronicity, functionality and anxious-depressive symptomatology were recorded. BPD patients had fewer correct mentalization responses and more overmentalization, undermentalization, and absence of mentalization errors than controls. Chronicity was negatively correlated with overmentalization and positively correlated with undermentalization and absence of mentalization errors. Functionality was indirectly correlated with absence of mentalization. These results confirm previous reports of alterations in SC in BPD patients. Furthermore, this study shows that SC impairments in patients with BPD are dependent on characteristics such as chronicity or degree of functionality. The different ToM profiles in patients with BPD indicate the necessity of developing variants of mentalization therapy depending on the deficits of each patient.

1. Introduction

Borderline personality disorder (BPD) is a severe and persistent mental disorder characterized by affective instability and impulsive behaviors, with a hypersensitivity to interpersonal rejection, fear of abandonment and instability of interpersonal relationships (American Psychiatric Association, 2022). It has high prevalence rates in clinical and healthcare contexts, with a 20 % of psychiatric hospitalizations (Ellison et al., 2018), entailing a high economic cost (Hastrup et al., 2019) and high levels of suffering and significant loss of quality of life for those affected (IsHak et al., 2013).

It has been suggested that the interpersonal difficulties which characterize BPD, that could be caused by the emotional instability of these patients (Bateman and Fonagy, 2013; Linehan, 1993), may be also related to an impairment in Social Cognition (SC) (Roepke et al., 2013).

SC is defined as the ability to correctly process social information and mental states (emotions, knowledge, beliefs and intentions), both from oneself and from others, in order to understand interpersonal behavior and act accordingly (Lahera et al., 2014). Due to SC enables individuals perceiving, interpreting, managing and responding properly to social information from others (Frith and Frith, 2007), it is strongly related to perspective taking (i.e., understanding the situation from the other's point of view), emotion recognition and empathy.

Some investigations have attempted to study SC in people with BPD. However, results are still ambiguous and unclear. For example, although mental state decoding abilities are preserved in BPD patients, mental state reasoning is significantly worse in comparison to healthy controls (Nemeth et al., 2018). However, even performance on mental state decoding tasks is not significantly worse in BPD patients than in controls, a tendency to attribute negative valence states of mind to neutral

* Corresponding author at: Department of Personality, Assessment and Clinical Psychology. Faculty of Psychology. Universidad Complutense de Madrid. Campus de Somosaguas. Ctra. de Humera, s/n. Zip code: 28223. Pozuelo de Alarcon, Madrid Spain.

E-mail address: pdelahig@ucm.es (P. de la Higuera-Gonzalez).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115675>

Received 6 July 2023; Received in revised form 26 November 2023; Accepted 10 December 2023

Available online 12 December 2023

0165-1781/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

facial expressions has been found (Richman and Unoka, 2015), as well as higher percentage of correct responses than controls detecting negative valence states of mind (Fertuck et al., 2009). Therefore, literature is still scarce and ambiguous on this point.

Apparently, it seems that the recognition of isolated emotional stimuli, such as faces or eyes, is not a significant problem in patients with BPD (Schilling et al., 2012), but when visual and prosodic stimuli are presented together in more complex SC tasks, impairments in SC become evident (Minzenberg et al., 2006; Preißler et al., 2010).

Furthermore, the poor recognition of integrated emotional stimuli in BPD patients has been associated with interpersonal hostility, particularly suspiciousness and aggressiveness. Moreover, literature highlights that BPD patients tend to react with greater impulsivity to neutral social stimuli (Albert et al., 2019). These results suggest that BPD patients have deficits in the integration of higher order social information, which may be linked to the symptomatology related to the interpersonal spheres of the disorder (Minzenberg et al., 2006).

Specifically, one of the main components of SC is Theory of Mind (ToM), which is essential to develop an appropriate social behavior and understanding (Green et al., 2008). Theory of Mind is also known as mentalizing or mental state attribution and it is the ability to infer other people's mental states, considering their intentions, beliefs and emotions (Frith, 2015).

Considering the terminology used on the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al., 2006; Lahera et al., 2014), two types of ToM errors have been differentiated: overmentalization errors (excessive mental state attribution) and inframentalization errors (insufficient mental state attribution). Inframentalization errors include errors of undermentalization (mental states wrongly not attributed) and errors of total absence of mentalization (physical causality attribution instead of attributing a state of mind) (Lahera et al., 2014).

Studies in autism spectrum disorder, schizophrenia (Martinez et al., 2017), social anxiety disorder (Hezel and McNally, 2014), and other mental disorders have found deficits in ToM related to overmentalization. In personality disorders, overmentalization deficits have also been generally observed, but the literature is still scarce and ambiguous on this matter (McLaren et al., 2022; Sharp et al., 2011; Somma et al., 2019).

Therefore, this research aims to study the SC impairments in patients with BPD, by assessing deficits in ToM, in comparison to control subjects, as well as to investigate the relationship between these SC impairments and some clinical variables in these patients.

2. Materials and method

2.1. Participants

The clinical sample studied was formed by 82 patients diagnosed with borderline personality disorder as a primary diagnosis, according to the DSM-V criteria (American Psychiatric Association, 2013). They had to show moderate-severe severity (according to the CGI (Clinical Global Impression Scale) > 4) and moderate dysfunctionality (considering a GAF (Global Assessment of Functioning Scale) < 65) to participate in the study. Patients were recruited from the Personality Disorders Day Hospital of the Hospital Clínico San Carlos.

Patients were excluded from the study if they met the following criteria: 1) had a neurological or medical illness that could affect brain functions; 2) had an intelligence quotient (IQ) below 85; 3) had a lifetime history of schizophrenia, schizophreniform disorder or bipolar disorder; 4) had a current major depressive episode or a substance use disorder that could affect neuropsychological performance at the time of the assessment.

The sample of control participants was composed by a group of 47 persons with similar sociodemographic characteristics as patients. Controls were healthy individuals with no medical or neurological disease, IQ > 85 and they were recruited through advertisements in

different social settings.

All patients and controls received detailed information about the study, and they signed a written informed consent prior to their participation in the research. The clinical research study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos.

2.2. Assessment instruments

Collection of clinical variables was conducted by experienced psychiatrists and psychologists. All patients and controls were interviewed with the Structured Interview for Personality Disorders (SCID-II; First et al., 1997). Exclusion of other mental or physical disorders was performed through a clinical interview conducted by a senior physician-psychiatrist with large experience (chief of the Personality Disorders Unit).

Severity was measured with the Clinical Global Scale for Personality Disorders (CGI-BPD; Perez et al., 2007) and chronicity was assessed through the Global Assessment of Functioning Scale (GAF; Hall, 1995).

Social cognition was evaluated with the Spanish validation (Lahera et al., 2014) of the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al., 2006). MASC is a videotaped instrument with great ecological validity, since it uses visual (facial, gaze and emotions recognition), hearing (different prosodic aspects) and verbal (language content) information to assess the subject's ability to infer mental states. The MASC shows four characters interacting in different situations related to a dinner plan. The MASC automatically stops and a question about what a character is feeling or thinking at that moment is required. The multiple-choice responses format allows the differentiation between correct ToM responses (correct mentalization) and three different kinds of ToM errors: overmentalization (mental states' attribution is excessive, because mental states are attributed although other explanations would be the correct ones), undermentalization (less mental states' attribution, because mental states are not enough attributed) and total absence of mentalization (no mental states' attribution, because physical attributions are made instead of attributing mental states) (Lahera et al., 2014). To clarify this multiple-choice format for the MASC Spanish validation (Lahera et al., 2014), the four possible responses for a specific item (*What is Sandra feeling?*) are described: option a) "*the haircut does not fit her so well*" (absence of mentalization); option b) "*she is happy for the compliment*" (undermentalization); option c) "*it is exasperated for her that he is hitting on her so heavy*" (overmentalization); option d) "*she feels flattered but somehow it catches her by surprise*" (correct mentalization) (Dziobek et al., 2006; Lahera et al., 2014).

Anxious symptomatology was assessed by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS; Hamilton, 1959), and depressive symptomatology by the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS; Montgomery and Asberg, 1979).

2.3. Statistical analysis

The sample was described using means and standard deviations for quantitative scores and proportion of cases for categorical variables. Groups were compared with each other across sociodemographic characteristics through Student's *t*-test for age and Chi-square test for categorical variables (sex, relationship status, occupation, and educational level). Scores on the ToM task were compared between groups using the Student's *t*-test for mean differences. Finally, a multivariate regression analysis was conducted for the clinical group, with the aim of predicting the different styles of ToM responses according to the clinical variables of severity, chronicity, years of disease duration and anxious-depressive symptomatology. The effect size indicator was Cohen's *d* for mean differences and R^2 for regressions. Statistical analyses were conducted using IBM SPSS version 27.0.

3. Results

Sociodemographic and clinical variables of patients and controls are shown in Table 1. Intergroup analyses showed that there were statistically significant differences in age ($t = 4.28, p < .01$) and occupation ($\chi^2 = 21.60; p < .01$). No significant differences were found in sex, relationship status nor educational level between groups.

Differences in the ToM task between BPD patients and controls were studied with Student's t -test (Table 2). The differences between the groups were significant in the scores for correct mentalization ($p < .001$), overmentalization errors ($p < .05$), undermentalization errors ($p < .01$) and absence of mentalization ($p < .01$), showing BPD patients fewer correct mentalization responses, and more overmentalization, undermentalization, and absence of mentalization errors than control subjects.

The relationship between the type of ToM response and other relevant clinical variables, such as functionality, severity and anxious-depressive symptomatology in patients with BPD was analyzed through multivariate regression (Table 3). For all the models, linear regression model assumptions were tested and satisfied. The variables found to be significant in predicting correct mentalization responses were the following: degree of functionality, showing a direct sense of the prediction ($Beta = 0.35, t = 2.84, p = .01$), and years of illness, showing an indirect sense of the prediction ($Beta = - 0.25, t = - 2.01, p < .05$). Therefore, in patients, correct mentalization responses were associated with greater functionality and shorter years of illness duration.

For predicting overmentalization errors, inversely years of illness duration was found to be significant ($Beta = - 0.47, t = 3.96, p < .01$). It reflects that BPD patients with more overmentalization mistakes had fewer years of illness duration.

On the other hand, for predicting undermentalization errors, directly years of illness duration was found to be significant, finding that BPD patients with more undermentalization errors had more years of illness duration.

Finally, about absence of mentalization errors, directly years of illness duration ($Beta = 0.41, t = 3.44, p = .01$) and inversely degree of functionality was found to be significant ($Beta = - 0.29, t = - 2.39, p < .05$). It shows that BPD patients with higher absence of mentalization mistakes had more years of illness duration and a lower level of functioning.

Table 1
Sociodemographic data.

	BPD ($n = 82$)		Controls ($n = 47$)		T
	M	SD	M	SD	
Age	28.89	8.56	23.06	2.03	4.28**
Years of disease duration	12.05	9.47	0	0	
Severity of disease	5.05	0.73	0	0	
Functionality level	60.33	5.89	0	0	
			Frequency		χ^2
Sex	Male	13.4 %	8.5 %		0.17
	Female	86.6 %	91.5 %		
Relationship status	Single/separated	9.8 %	17 %		0.21
	Married/partnered	90.2 %	83 %		
Occupation	Unemployed	78 %	55.3 %		21.60**
	Employed	7.4 %	4.3 %		
	Studying	14.6 %	40.4 %		
Educational level	Secondary education/vocational training	51.2 %	55.3 %		0.032
	Higher education	48.8 %	44.7 %		
Pharmacological treatment	Antidepressants	81.2 %	0 %		
	Antipsychotics	72.1 %	0 %		
	Antiepileptics	63.8 %	0 %		
	Benzodiazepines	69.1 %	0 %		

Note. BPD: borderline personality disorder; n : sample size; M : mean; DS : standard deviation; t : Student's t -test for difference of means; χ^2 : Chi-square test for intergroup comparisons; *: $p \leq .05$; **: $p \leq .01$.

Table 2
Differences in ToM task between the BPD and control group.

	Group	M	SD	t
Correct mentalization	BPD	28.13	4.63	-3.89**
	Control	32.02	3.19	
Overmentalization	BPD	8.17	3.13	1.34*
	Control	6.83	3.03	
Undermentalization	BPD	5.45	2.83	1.13*
	Control	4.32	2.81	
Absence of mentalization	BPD	3.11	2.28	1.18**
	Control	1.94	0.97	

Note. BPD: borderline personality disorder. M : mean. DS : standard deviation. t : Student's t -test. *: $p \leq .05$. **: $p \leq .01$.

4. Discussion

This study investigates SC impairments, through assessing deficits in ToM, in patients with borderline personality disorder (BPD), finding two different associated ToM profiles to different clinical characteristics in these patients.

First of all, our results showed how BPD patients, compared to control subjects, had more errors in a ToM task with ecological validity and high contextual complexity, confirming the ToM deficit in borderline personality disorder found by other authors such as Anupama et al. (2018) or Bora (2021). These ToM impairments are considered by some authors (i.e. Fonagy and Bateman, 2008; Roepke et al., 2013) to potentially contribute to difficulties in social interactions and emotion regulation among individuals with BPD. According to these authors, impairments in the perception and understanding of social situations may cause an increase in emotional reactivity (Koenigsberg, 2010), which in conjunction to the alterations in cognitive and affective empathy (Dziobek et al., 2011), and the emission of ambiguous social signals, could lead to the establishment of ineffective social interactions, causing repetitive interpersonal conflicts with high emotional instability in BPD.

Specifically, the results of our study showed how the deficit in ToM observed in BPD patients is characterized by overmentalization, undermentalization, and absence of mentalization errors. Previous studies had only found overmentalization errors associated with BPD, in line with Sharp and Vanwoerden (2015).

However, our results show a more complex picture of the different ToM profiles associated with BPD, surely related to different clinical

Table 3
Results of the generalized linear regression analysis for ToM task in BPD patients.

Correct mentalization			
	Beta	C.I. 95 %	t
Functionally	0.35	[-0.5; 0.46]	2.84**
Years of disease duration	-0.25	[-0.31; -0.01]	-2.01*
Severity	-0.011	[-2.75; 1.47]	-0.69
Anxiety	0.06	[-0.06; 0.21]	0.40
Depression	-0.09	[-0.21; 0.06]	-0.71
Overmentalization			
	Beta	C.I. 95 %	t
Years of disease duration	-0.04	[-0.21; -0.2]	-3.14**
Severity	0.12	[-1.30; -1.44]	0.9
Functionally	-0.13	[-0.21; 0.122]	-1.05
Anxiety	0.04	[-0.11; 0.06]	0.29
Depression	0.17	[-0.03; 0.14]	1.37
Undermentalization			
	Beta	C.I. 95 %	t
Years of disease duration	0.47	[0.06; 0.4]	3.96**
Severity	0.14	[-0.97; 1.58]	1.14
Functionally	-0.16	[-0.21; 0.09]	-1.37
Anxiety	-0.04	[-0.09; 0.08]	-0.28
Depression	-0.01	[-0.09; 0.08]	-0.08
Absence of mentalization			
	Beta	C.I. 95 %	t
Years of disease duration	0.41	[0.06; 0.21]	3.44**
Functionally	-0.29	[-0.20; 0.06]	-2.39*
Severity	0.16	[-0.51; 1.62]	0.30
Anxiety	0.11	[-0.11; 0.03]	0.46
Depression	0.04	[-0.04; 0.09]	0.78

Note. C.I.: confidence interval. t: Student's *t*-test. *: $p \leq .05$. **: $p \leq .01$.

characteristics, due to the high heterogeneity that characterizes this disorder. Indeed, our study is the first to show undermentalization and absence of mentalization errors in BPD patients.

Differences with other studies can be explained because Sharp and Vanwoerden (2015) is based on the results of their study on ToM and borderline personality traits in adolescents (Sharp et al., 2011). In their study, the sample was formed by adolescents and only 23 % of them met the needed criteria for borderline personality disorder. Similar results were found in the subsequent study by Somma et al. (2019), who replicated the study by Sharp et al. (2011) with a sample of adolescents with pathological personality traits, finding an association with overmentalization failures. Again, only 34.5 % of them met diagnostic criteria for BPD. In contrast, our clinical sample is formed by 82 persons diagnosed in their entirety with BPD according to the DSM-V criteria. In short, in the studies by Sharp et al. (2011) and Somma et al. (2019) the representation of BPD is reduced and the age range is just reduced to adolescence, whereas in our study the diagnostic sample is much larger and with a wider age range. For this reason, it is consistent with our results that only overmentalization errors were found in those studies: years of duration of the illness and severity of the disorder appeared to be strongly related to the type of ToM error.

Afterwards, regarding the clinical characteristics associated with each ToM profile in BPD patients, linear regression models show that years of duration of the disorder indirectly predict ToM errors by excess (overmentalization) and directly predict ToM errors by shortage (undermentalization and absence of mentalization). In other words, it seems that at the initial phases of the disorder there is a tendency to excessively attribute mental states (overmentalization), whereas as the disorder becomes chronic, BPD patients tend to undermentalize. Moreover, in those patients with significant errors due to absence of mentalization (the most severe form of absence of theory of mind), the degree of global functional impairment appeared to be greater. Taking

into account these results, overmentalization errors probably represent a less severe symptom than undermentalization or an absence of mentalization errors. In this sense, our results indicate that as the disease progresses, there are more severe failures in the ability to mentalize and a progression to undermentalization.

Moreover, the results showed that anxious-depressive symptomatology and disorder severity did not predict SC performance in BPD patients. This could imply that the deficit in ToM in these patients is a specific alteration to the diagnosis and does not depend on other affective alterations (e.g., deficits in ToM have also been reported in people with depression; Fischer-Kern and Tmej, 2019).

This association between ToM errors, severity, and years of disease duration could be consistent with Fonagy & Bateman (2008) mentalization-based model of BPD development, since BPD patients with complex trauma and with attachment dysfunctions tend to present a greater severity as well as a worse evolution. According to Fonagy & Bateman (2008), difficulties in identifying and understanding mental states are rooted in a non contingent nor congruent upbringing and also the early experience of traumas, such as severe neglect, abuse and other forms of maltreatment.

However, the worsening of the deficit in ToM as the disorder progresses could also reflect a relationship with neurodevelopmental disorders. Specifically, some studies (Vegni et al., 2021) have detected a subgroup of patients diagnosed with BPD, according to the operative diagnostic criteria, which presents special difficulties on ToM. These patients have poor performance in specific therapies of BPD, particularly those based on mentalization and subjective self-image. This profile of BPD patients could be related to absence of mentalization errors. Many of the patients in this subgroup also have symptomatic features and signs of the autistic spectrum disorders (ASD) that had not been previously detected, both in childhood history and in adult life. In this regard, the literature reports that the presence of ASD traits in BPD increases the risk of suicide in patients and has been linked to lifetime exposure to physical and/or sexual abuse (Dell'Osso et al., 2018). In fact, some authors suggest the atypical presence of ASD diagnosis in women that can be confused with BPD, finding a 10 % comorbidity between both disorders in women with BPD and a high resistance to treatment and an important rigidity in suicidal and parasuicidal behaviors (Bringmann et al., 2019). The detection of more severe ToM failures similar to those of ASD patients in our study could be of great importance to identify their association with autistic traits in this group of patients, with the aim of adjusting treatments to improve prognosis, reducing suicidal symptomatology, and elaborating specifically designed social support measures.

On the whole, the finding of different ToM profiles in patients with BPD may suggest the necessity of developing different variants of mentalization therapy in these patients (Bateman and Fonagy, 2010) depending on the ToM profile of each patient, contributing to a personalized and more effective psychotherapeutic treatment in them.

Although current results show new and important findings in the field of SC in BPD, limitations should be delineated. Firstly, the pharmacological treatment for the patients could not be suppressed because the withdrawal of these medications would carry serious clinical consequences for patients. To ameliorate this limitation, pharmacological treatment in patients was limited to the lowest needed dose to obtain moderate behavioral stability that would allow their psychological treatment in the Day Hospital. However, we avoided studying patients who showed signs of sedation or slowing in all cases. Bearing all in mind, conclusions of this study do not consider potential pharmacological treatment influence on results, so current results must be taken cautiously. Future studies should collect in detail all the related data to medication in order to examine possible consequences through a complete statistical analysis.

Secondly, comorbidity with other Axis I disorders has not been examined in the current sample. Because BPD patients are frequently diagnosed with comorbidity disorders such as depression, anxiety

disorders, post-traumatic stress disorder or dissociative disorders, not having examined this comorbidity could have influenced results. Future studies must consider possible comorbidities in order to exclude potential influences on results.

Thirdly, differences on the sample should be considered. Although sociodemographic differences between groups were not found regarding sex, relationship status nor educational level, they differed in age and occupation: BPD patients were slightly older than healthy controls, less proportion of them were studying and more of them were unemployed. In addition, the sample was formed by more BPD patients ($n = 82$) than controls ($n = 47$), and this difference may have influenced results. In other words, a sample formed by people with some sociodemographic differences and by more persons (BPD group) with theoretically SC impairments may have imbalance results. Efforts to equate patients' sample and healthy control sample must be considered in future studies to overcome this limitation.

Finally, the patients' sample was composed of patients with moderate-severe severity (CGI (clinical global impression) > 4) and high dysfunctionality (GAF (global activity assessment scale) < 65). Therefore, the findings of our study cannot be generalized to all BPD patients as our patients were severely affected by the disorder and thus do not represent the average BPD population.

All things considered, impairments in SC ability may cause the emotional instability characteristic of BPD patients (Koenigsberg, 2010). Taking into account the increase shown in recent years about higher demands for health and social services for impulsive self-injurious behavior (Gili et al., 2019), understanding the difficulties in SC in patients with BPD appears to be essential for the clinical context nowadays. Future studies addressing SC idiosyncrasy in BPD are needed to continue expanding current knowledge.

To conclude, results of this study confirm social cognition alterations in patients with borderline personality disorder. In addition, our data expand the existing literature, showing a more global and complete picture of the ToM deficits of these patients, observing over-mentalization, undermentalization, and absence of mentalization errors. These alterations are specific to the disorder and are not due to the influence of other affective alterations. Also, it is observed for the first time how in BPD these ToM profiles depend on different characteristics such as chronicity and the degree of dysfunctionality. The finding of different profiles in ToM ability in patients with BPD indicates the need of different variants of mentalization therapy depending on the ToM profile of each patient, contributing to a personalized and more effective psychotherapeutic treatment in patients with BPD.

CRedit authorship contribution statement

Alejandra Galvez-Merlin: Formal analysis, Visualization, Writing – original draft. **Jose Manuel Lopez-Villatoro:** Writing – original draft. **Pilar de la Higuera-Gonzalez:** Writing – review & editing. **Alejandro de la Torre-Luque:** Formal analysis. **Blanca Reneses-Prieto:** Writing – review & editing. **Marina Diaz-Marsa:** Conceptualization, Methodology. **Jose L. Carrasco:** Conceptualization, Funding acquisition, Methodology, Supervision, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests: Jose L. Carrasco reports financial support provided by Carlos III Health Institute. Alejandra Galvez-Merlin reports a relationship with Universidad Complutense de Madrid, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine that includes predoctoral grant. If there are other authors, they declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Source of funding

This work was supported by the PI20/01471 project, integrated in the Plan National de I + D + I, AES 2020–2023, funded by the ISCIII and co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) “A way to make Europe”, and a Complutense University of Madrid predoctoral grant (ref. FPU21/04434). The funding sources were not involved in the design of the study, nor in the collection, analysis and interpretation of the data, nor in the writing of the manuscript, nor in the decision to submit the article for publication.

References

- Albert, J., Lopez-Martin, S., Arza, R., Palomares, N., Hoyos, S., Carretie, L., Diaz-Marsa, M., Carrasco, J.L., 2019. Response inhibition in borderline personality disorder: neural and behavioral correlates. *Biol. Psychol.* 143, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.02.003>.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, 2022. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. American Psychiatric Association.
- Anupama, V., Bhola, P., Thirthalli, J., Mehta, U.M., 2018. Pattern of social cognition deficits in individuals with borderline personality disorder. *Asian J. Psychiatr.* 33, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.03.010>.
- Bateman, A., Fonagy, P., 2010. Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry: Off. J. World Psychiatric Assoc. (WPA)* 9 (1), 11–15. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00255.x>.
- Bateman, A., Fonagy, P., 2013. Mentalization-Based Treatment. *Psychoanal. Inq.* 33 (6), 595–613. <https://doi.org/10.1080/07351690.2013.835170>.
- Bora, E., 2021. A meta-analysis of theory of mind and ‘mentalization’ in borderline personality disorder: a true neuro-social-cognitive or meta-social-cognitive impairment? *Psychol. Med.* 51 (15), 2541–2551. <https://doi.org/10.1017/S0033291721003718>.
- Bringmann, S.A., Maudman, P.E., 2019. De diagnose van autismespectrumstoornis bij vrouwen met suicidaliteit en kenmerken van een borderline-persoonlijkheidsstoornis [Diagnosis of autism spectrum disorder in women with suicidality and characteristics of borderline personality disorder]. *Tijdschr. Psychiatr.* 61 (2), 121–125.
- Dell’Osso, L., Cremonese, I.M., Carpita, B., Fagioli, A., Massimetti, G., Bossini, L., Vita, A., Barlati, S., Carmassi, C., Gesi, C., 2018. Correlates of autistic traits among patients with borderline personality disorder. *Compr. Psychiatry* 83, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.01.002>.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J.K., Wolf, O.T., Convit, A., 2006. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J. Autism Dev. Disord.* 36 (5), 623–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>.
- Dziobek, I., Preissler, S., Grozdanovic, Z., Heuser, I., Heekeren, H.R., Roepke, S., 2011. Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *Neuroimage* 57 (2), 539–548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.005>.
- Ellison, W.D., Rosenstein, L.K., Morgan, T.A., Zimmerman, M., 2018. Community and clinical epidemiology of borderline personality disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 41 (4), 561–573. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.008>.
- Fertuck, E.A., Jekal, A., Song, I., Wyman, B., Morris, M.C., Wilson, S.T., Brodsky, B.S., Stanley, B., 2009. Enhanced ‘Reading the Mind in the Eyes’ in borderline personality disorder compared to healthy controls. *Psychol. Med.* 39 (12), 1979–1988. <https://doi.org/10.1017/S003329170900600X>.
- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Benjamin, L.S., 1997. *Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II)*. American Psychiatric Press, Inc.
- Fischer-Kern, M., Tmej, A., 2019. Mentalization and depression: theoretical concepts, treatment approaches and empirical studies - an overview. *Z Psychosom Med Psychother* 65 (2), 162–177. <https://doi.org/10.13109/zptm.2019.65.2.162>.
- Fonagy, P., Bateman, A., 2008. The development of borderline personality disorder—a mentalizing model. *J. Pers. Disord.* 22 (1), 4–21. <https://doi.org/10.1521/pe.2008.22.1.4>.
- Frith, C.D., 2015. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia (Classic Edition)*. Psychology press.
- Frith, C.D., Frith, U., 2007. Social cognition in humans. *Curr. Biol.* 17 (16), R724–R732. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.068>.
- Gili, M., Castellvi, P., Vives, M., de la Torre-Luque, A., Almenara, J., Blasco, M.J., Cebria, A.I., Gabilondo, A., Perez-Ara, M.A., A, M.M., Lagares, C., Pares-Badell, O., Piqueras, J.A., Rodriguez-Jimenez, T., Rodriguez-Marin, J., Soto-Sanz, V., Alonso, J., Roca, M., 2019. Mental disorders as risk factors for suicidal behavior in young people: a meta-analysis and systematic review of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 245, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.115>.
- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: a NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr. Bull.* 34 (6), 1211–1220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>.
- Hall, R.C., 1995. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36 (3), 267–275. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8).

- Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 32 (1), 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.
- Hastrup, L.H., Jennum, P., Ibsen, R., Kjellberg, J., Simonsen, E., 2019. Societal costs of Borderline Personality Disorders: a matched-controlled nationwide study of patients and spouses. *Acta Psychiatr. Scand.* 140 (5), 458–467. <https://doi.org/10.1111/acps.13094>.
- Hezel, D.M., McNally, R.J., 2014. Theory of mind impairments in social anxiety disorder. *Behav Ther* 45 (4), 530–540. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.02.010>.
- IsHak, W.W., Elbau, I., Ismail, A., Delaloye, S., Ha, K., Bolotaulo, N.I., Nashawati, R., Cassmassi, B., Wang, C., 2013. Quality of life in borderline personality disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 21 (3), 138–150. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e3182937116>.
- Koenigsberg, H.W., 2010. Affective instability: toward an integration of neuroscience and psychological perspectives. *J. Pers. Disord.* 24 (1), 60–82. <https://doi.org/10.1521/pedi.2010.24.1.60>.
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Moron-Nozaleda, G., Marinas, L., Gisbert, L., Pamiás, M., Parellada, M., 2014. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): spanish validation. *J. Autism Dev. Disord.* 44 (8), 1886–1896. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2061-6>.
- Linehan, M., 1993. *Cognitive-behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. Guilford Press.
- Martinez, G., Alexandre, C., Mam-Lam-Fook, C., Bendjema, N., Gaillard, R., Garel, P., Dziobek, I., Amado, I., Krebs, M.O., 2017. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr. Res.* 185, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.012>.
- McLaren, V., Gallagher, M., Hopwood, C.J., Sharp, C., 2022. Hypermentalizing and borderline personality disorder: a meta-analytic review. *Am. J. Psychother.* 75 (1), 21–31. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.20210018>.
- Minzenberg, M.J., Poole, J.H., Vinogradov, S., 2006. Social-emotion recognition in borderline personality disorder. *Compr. Psychiatry* 47 (6), 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.03.005>.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit. J. Psychiatry: J. Ment. Sci.* 134, 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>.
- Nemeth, N., Matrai, P., Hegyi, P., Czeh, B., Czopf, L., Hussain, A., Pammer, J., Szabo, I., Solymer, M., Kiss, L., Hartmann, P., Szilagyi, A.L., Kiss, Z., Simon, M., 2018. Theory of mind disturbances in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 270, 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.049>.
- Perez, V., Barrachina, J., Soler, J., Pascual, J.C., Campins, M.J., Puigdemont, D., Alvarez, E., 2007. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensible to detect changes. *Actas Españolas de Psiquiatria* 35 (4), 229–235.
- Preißler, S., Dziobek, I., Ritter, K., Heekeren, H.R., Roepke, S., 2010. Social cognition in borderline personality disorder: evidence for disturbed recognition of the emotions, thoughts, and intentions of others. *Front. Behav. Neurosci.* 4, 182. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00182>.
- Richman, M., Unoka, Z., 2015. Mental state decoding impairment in major depression and borderline personality disorder: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 207 (6), 483–489. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152108>.
- Roepke, S., Vater, A., Preißler, S., Heekeren, H.R., Dziobek, I., 2013. Social cognition in borderline personality disorder. *Front. Neurosci.* 14 (6), 195. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00195>.
- Schilling, L., Wingenfeld, K., Löwe, B., Moritz, S., Terfehr, K., Köther, U., Spitzer, C., 2012. Normal mind-reading capacity but higher response confidence in borderline personality disorder patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 66 (4), 322–327. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2012.02334.x>.
- Sharp, C., Pane, H., Ha, C., Venta, A., Patel, A.B., Sturek, J., Fonagy, P., 2011. Theory of mind and emotion regulation difficulties in adolescents with borderline traits. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 50 (6), 563–573.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.017>.
- Sharp, C., Vanwoerden, S., 2015. Hypermentalizing in borderline personality disorder: a model and data. *J. Infant Child Adolesc. Psychother.* 14 (1), 33–45. <https://doi.org/10.1080/15289168.2015.1004890>.
- Somma, A., Ferrara, M., Terrinoni, A., Frau, C., Ardizzone, I., Sharp, C., Fossati, A., 2019. Hypermentalizing as a marker of borderline personality disorder in Italian adolescents: a cross-cultural replication of Sharp and colleagues' (2011) findings. *Borderl. Person. Disord. Emot. Dysregul.* 6, 5. <https://doi.org/10.1186/s40479-019-0104-5>.
- Vegni, N., D'Ardia, C., Torregiani, G., 2021. Empathy, mentalization, and theory of mind in borderline personality disorder: possible overlap with autism spectrum disorders. *Front. Psychol.* 12, 626353. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.626353>.



Original article

Study of social cognition as a risk factor for self-injurious behavior in borderline personality disorder: an exploratory analysis with machine learning

Alejandra Galvez-Merlin^{a,b}, Ivan Perez-Diez^{c,d}, Jose Manuel Lopez-Villatoro^{a,b},
Alejandro de la Torre-Luque^{b,d}, Sandra Díaz-González^{a,b}, Marina Diaz-Marsa^{a,b,d},
Jose Luis Carrasco^{a,b,d,*}

^a Health Research Institute of the Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

^b Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Spain

^c Department of Psychiatry, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, Spain

^d Centre for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain



ARTICLE INFO

Keywords:

Borderline personality disorder
Social cognition
Theory of mind
Self-injurious behavior
Suicide
Non-suicidal injuries
Impulsivity

ABSTRACT

Background and objectives: Self-injurious behavior (SIB) is a severe and frequent problem in patients with a borderline personality disorder (BPD). Previous studies have shown difficulties in social cognition (SC) related to SIB, and different deficits in SC have also been observed in BPD patients. However, the role of SC in SIB has not yet been studied in people with BPD. Therefore, the aim of this work was to study the relationship between SC impairments and self-injurious behavior in patients with BPD, using machine learning methods.

Methods: The SC of 77 patients with a BPD (71.5 % with suicide attempts and 60 % with nonsuicidal self-injury (NSSI)) was assessed using the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). Other relevant clinical and sociodemographic features were also explored. Participants were classified according to the SIB presence and considering sociodemographic, SC and clinical factors, using supervised learning techniques adapted to small samples under different algorithms.

Results: Theory of Mind (ToM) errors had a moderate predictive value on the presence of NSSI. Other variables with a relevant influence for NSSI classification were: high levels of impulsivity, anxiety, impairment in functioning, depressive symptomatology, age and theory of mind errors (AUC: 0.66). In addition, significant differences in impulsivity were found between patients with NSSI compared to those without NSSI.

Conclusion: The results of this study show that although impairments in social cognition have a moderate influence on the presence of NSSI in patients with a BPD, their impact is smaller than that of other variables such as impulsivity, functioning and emotional dysregulation.

Introduction

Self-injurious behavior (SIB) is defined as any behavior in which a person intentionally causes physical harm to their own body. This construct encompasses both suicidal behavior—potentially self-injurious actions with at least some intent to die—and non-suicidal self-injury (NSSI), which refers to intentional self-inflicted bodily harm in the absence of suicidal intent.¹ Suicidal behavior includes both incomplete and completed suicide attempts. While SIB is highly

prevalent in psychiatric populations, it is also observed in non-psychiatric populations.² Due to its devastating impact in families and patients, and significant burden, SIB has become a strategic public health issue in recent years.

In terms of clinical profile, the presence of mental disorders, emotional regulation difficulties, and impulsivity are among the most consistent risk factors for SIB.^{3,4} In turn, borderline personality disorder (BPD) stands out as one of the psychiatric conditions most strongly associated with SIB.⁵ BPD is a severe and heterogeneous disorder

* Corresponding author at: Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28046. Madrid, Spain.

E-mail address: jolope09@ucm.es (J.L. Carrasco).

<https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2025.100321>

Received 27 April 2025; Accepted 4 August 2025

Available online 8 August 2025

0213-6163/© 2025 Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

characterized by emotional dysregulation and impulsivity. The core features of this disorder include hypersensitivity to interpersonal rejection, intense fear of abandonment, and unstable, unsatisfactory relationships—factors that frequently contribute to the emergence of NSSI and repeated suicide attempts.¹ Notably, suicide accounts for approximately 10 % of deaths in individuals with BPD,⁶ observing 75–80 % of patients who attempted suicide at least once,^{7,8} and up to 90 % engaging in NSSI.⁸

Recent theoretical frameworks stress that the emotional dysregulation and impulsivity observed in BPD may be relational in nature and partially rooted in deficits in social cognition (SC).^{9,10} SC comprises the mental processes involved in perceiving, interpreting, and responding to social stimuli from others.¹¹ Impairments in SC have been linked to suicide attempts in other severe psychiatric disorders, such as psychosis^{12,13} and depression.¹⁴

A key component involved in SC skills is Theory of Mind (ToM), which refers to the ability to understand both one's own and others' mental states—cognitive and affective—both implicitly and explicitly.¹⁵ Based on the framework provided by the Movie for the Assessment of Social Cognition,^{16,17} deficits in ToM may be derived from two fundamental errors when the individual struggles to understand mental states from others: overmentalization (excessive attribution of mental states) and inframentalization (insufficient attribution). The latter includes undermentalization errors (failure to attribute mental states when appropriate) and the absence of mentalization (replacing mental state reasoning with purely physical causality).¹⁷

Both overmentalization and inframentalization errors have been linked to suicide attempts¹⁸ and are frequently observed in individuals with a BPD.¹⁹ While NSSI has traditionally been understood as a strategy for intrapersonal emotional regulation, recent studies suggest that it may also function as an interpersonal regulatory tool.²⁰ Nevertheless, the magnitude of ToM deficits in SIB among individuals with a BPD remains largely unexplored.

The present study has two main objectives: (1) to examine the relationship between the impairments in social cognition and other relevant clinical variables in relation to suicide attempts in individuals with a BPD diagnosis; and (2) to explore the same relationship in the context of NSSI. To achieve this, we employ machine learning techniques that allow for modeling of complex variable interactions within small clinical samples.

Materials and method

Participants

The clinical sample studied consisted of 77 volunteer patients diagnosed with a borderline personality disorder as primary diagnosis, according to the DSM-5 criteria.²¹ They had to show moderate-severe severity (according to the CGI (Clinical Global Impression Scale) > 4) and moderate dysfunctionality (considering a GAF (Global Assessment of Functioning Scale) < 65) to participate on the study. Patients were recruited from the Personality Disorders Unit of the Outpatient of the San Carlos Clinic Hospital (Madrid, Spain) outpatient department.

Patients were excluded from the study if they met the following criteria: 1) had a neurological or medical illness that could affect brain functions; 2) had an intelligence quotient (IQ) below 85; 3) had a lifetime history of schizophrenia, schizophreniform disorder or bipolar disorder; 4) had a current major depressive episode or a substance use disorder that could affect neuropsychological performance at the time of the assessment.

All patients received detailed information about the study, and signed a written consent prior to their participation on the research. The clinical research study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the San Carlos Clinic Hospital.

Assessment instruments

The collection of clinical variables was performed by experienced psychiatrists and psychologists at the beginning of the study. All patients were interviewed with the Structural Interview for Personality Disorders (SCID-II²²). Severity was measured with the Clinical Global Scale (CGI²³) and chronicity was assessed with the Global Assessment of Functioning Scale (GAF²⁴). The risk assessment for SIB was conducted through an interview with questions about suicide attempts (number of attempts, methods, etc.), with particular emphasis on distinguishing between suicide attempts and NSSI. This interview was obtained from the suicide attempt and NSSI sections of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS²⁵). All attempters showed a desire for physical self-elimination, as opposed to an impulse to self-harm to reduce anxiety, anger, or pain. ToM ability was explored through the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC).¹⁶ The MASC test is an instrument with great ecological validity, as it includes contextual cues from multiple modalities, such as visual (facial, gaze and emotions recognition), auditive (different prosodic aspects) and verbal (language content), articulated as a movie. Other clinical variables, such as anxious, depressive and impulsive symptoms, were self-assessed with the Hamilton Anxiety Scale (HARS²⁶), the Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS²⁷), and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11²⁸), respectively.

Statistical analysis

For the data analysis, two groups of patients were formed according to SIB behavior: patients showing presence/absence of NSSI and presence/absence of suicide attempt. Demographic and clinical variables were compared between patients in the two outcomes to explore significant differences conducted by Chi square for categorical variables and Student's *t*-test for continuous variables. Effect size (ES) was estimated using Cohen's *d* for continuous variables and Cramer's *V* for categorical variables.

Imputation of missing values was performed using multiple imputation procedures.²⁹ Multiple imputation techniques have proven to be useful even in small samples.³⁰ We used the bagged three technique to perform the imputation. 4.79 % of the data were imputed using this method (only 44 complete cases in the dataset).

Machine learning algorithms were used to classify patients into two conditions, presence/absence of NSSI and presence/absence of suicide attempt. Supervised learning has less restrictive assumptions than traditional parametric methods, so it is recommended when a large number of closely related predictors is presented, as in this case.³¹ The NSSI variable was dichotomized for the analysis. Continuous variables were scaled to transform them to the same metric and polytomous variables were binarized for analysis.

The sample was split for all algorithms used in test and training samples on a 70/30 ratio. Four independent models were estimated for each classification outcome: logistic regression, random forest, support vector machines (SVM), and gradient boosting.

The hyperparameters used for the random forest models were: number of the random features (*mtry*) was 3, 4, 5 and 7; minimum node size (*min.node.size*) = 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 and 30; and sample splitting was based on gini impurity. For the gradient boosting tree models (*number of trees* = 500, 1000 and 2000), *shrinkage* (0.001, 0.01 and 0.1), *interaction.depth* () and minimum number of observations at nodes (*n.minobsinnode*) were tested. For SVM, the hyperparameters tested were *sigma* (0.001, 0.01, 0.1, 0.5 and 1) and *cost* (1, 20, 50, 100, 200, 500 and 700). A total of 1750 resamples were obtained (5 × 7 solutions) due to hyperparameter.

Iterative 10-fold cross-validation was performed to select the optimal model with accurate estimates of predictors based on its relative contribution to explain the results. By this method the data were divided into 10 training subsets, each time one fold of the data is proven for

testing, while the remaining folds are used for training.³² Each model was evaluated using five rounds of 10-fold cross-validation models to obtain reliable performance estimates, which implied testing the model 10×5 times. The 10-fold cross-validation approach is recommended for small sample due provide acceptable variance, low bias, and is relatively quick to compute.³³

Logistic regression and random forest algorithm feature selection was based on training different models with a subset of characteristic to find the best combination of characteristics that provides the best performance.³⁴ For SVM and gradient boosting algorithm area under the curve (AUC) was used to determine feature selection (the model with higher AUC for the predictors was selected).^{35,36}

The accuracy of the algorithms was compared using the AUC of each model. The curve represents the relationship between the true positive rate (sensitivity) and the false positive rate (1-specificity). It was also considered that the selected model should achieve a percentage of hits higher than expected by chance in each variable (that obtained by assigning all cases to the majority class).

Finally, the order of importance of the variables was obtained by calculating the AUC for each variable in the model.

All data were analyzed using the R Software (caret, purr, psych, recipes, ModelMetrics packages).

Results

Group-specific sociodemographic and clinical data are shown in Table 1. Significant differences were only found in terms of impulsivity levels between patients with/without NSSI ($t = -2.28$; $df = 51.03$; $p = 0.03$, $d = -0.60$), with higher levels of impulsivity in patients with NSSI.

Regarding the SC outcomes, differences in MASC scores between groups were analyzed. No significant differences were found for either the error types in the MASC between the groups with/without NSSI nor between the groups with/without suicide attempts.

Table 1

Sociodemographic and clinical variables of patients with and without self-injurious behavior.

	NSSI	Non NSSI	Suicide attempt	Non suicide attempt
	<i>N</i> = 46	<i>N</i> = 31	<i>N</i> = 63	<i>N</i> = 13
	%			
Female	84.7	87.1	88.8	69.2
Single status	67.3	67.7	69.8	61.5
Partnered status	32.6	32.2	30.1	38.4
High school education level	69.5	70.9	69.8	69.2
Higher education level	30.4	29.0	30.1	30.7
	<i>M (DT)</i>			
Age	28.54 (7.38)	28.35 (10.30)	27.94 (8.03)	31.46 (11.10)
MASC Correct mentalization responses	28.70 (4.60)	27.03 (6.26)	28.19 (4.78)	27.69 (7.76)
MASC Overmentalization errors	8.04 (2.80)	7.58 (3.52)	8.05 (3.03)	6.46 (2.78)
MASC Undermentalization errors	5.09 (2.76)	6.19 (2.89)	5.37 (2.95)	6.38 (2.33)
MASC Absence of mentalization errors	3 (2.13)	3.87 (2.94)	3.23 (2.21)	3.92 (3.77)
Impulsivity	72.24 (16.80)	62.57 (14.87)	67.13 (17.60)	73.89 (10.22)
Severity	5.11 (0.73)	4.96 (0.75)	5.12 (0.76)	4.67 (0.50)
Functionality	60.14 (5.91)	60.62 (5.95)	59.80 (5.89)	63.33 (5.59)
Anxiety	37.59 (12.91)	32.00 (13.57)	35.59 (13.03)	33.33 (15.81)
Depression	34.53 (11.08)	32.13 (13.57)	33.18 (11.11)	31.83 (10.48)

Note. MASC: Movie for Assessment of Social Cognition; NSSI: non-suicidal self-injury.

Finally, supervised learning models were used to classify patients into two conditions (i.e., presence/absence of NSSI and presence/absence of suicide attempt), estimating independent models for each estimation algorithm: logistic regression, random forest, support vector machines (SVM), and gradient boosting. As a result, some models showed a value above the baseline level (60 %) for the NSSI outcome (Fig. 1), being the model selected, the one based on supported vector machine (AUC = 0.66) with $C = 100$ and $\sigma = 0.001$ (see Supplementary Tables). The importance analysis revealed that the clinical variables had a greater importance followed by social cognition variables. The order of importance of the variables was: impulsivity (AUC = 0.68), anxiety (AUC = 0.63), dysfunctionality (AUC = 0.63), depression (AUC = 0.62), age (AUC = 0.62), absence of mentalization errors (AUC = 0.62), overmentalization errors (AUC = 0.61) and undermentalization errors (AUC = 0.60) (Fig. 2). For suicide attempt no one of the algorithms showed a fit above the baseline (83 %) (Fig. 3.).

Discussion

The aim of this work was to study the role of social cognition impairments in self-injurious behaviors in patients with a BPD diagnosis, using machine learning models. The results from this study may help prevent and manage unmet needs increasingly common that may overburden social and health services.

Self-injurious behavior (SIB) in BPD is a complex phenomenon, influenced by multiple variables, such as impulsivity and emotional instability.³⁷ The studying of SIB presents methodological challenges, particularly due to the difficulty of obtaining large clinical samples that can accommodate multivariable analyses. In this regard, machine learning has emerged as a promising approach to address sample size limitations in medical research.³⁸ Although this methodology has been applied in psychiatric studies involving conditions such as bipolar disorder and schizophrenia,³⁹ our work represents one of the first machine learning studies in the context of BPD and SIB.

Currently, this work is the first to study the relationship between social cognition and SIB (including NSSI and suicide attempts) in patients with a BPD. Our results, which were obtained through highly sophisticated statistical approach (machine-learning analysis), suggest that ToM deficits modestly contribute to the occurrence of NSSI. Specifically, all types of ToM errors (overmentalization, undermentalization and absence of mentalization errors) were modestly related to the presence of NSSI. That is, patients with difficulties in understanding mental states (beliefs, intentions and emotions) tend to have more risk of engaging NSSI. These results are partially in line with those from Thomas & Bonnaire.²⁰ Those authors suggested that non-suicidal self-injury to serve as an interpersonal regulator. Thus, NSSI may work as a coping mechanism for individuals struggling with the distress of unfulfilling relationships and a heightened sensitivity to interpersonal rejection. The scientific literature shows differences in the motivations for carrying out NSSI in BPD patients.⁴⁰

Even though, other clinical variables were more relevant than social cognition performance in classifying the presence of NSSI. This may be explained by the comprehensive model presented in this study. Specifically, impulsivity was the variable most closely related to NSSI, followed by anxiety, functioning, depressive symptomatology and age. In addition, group comparison analysis revealed that impulsivity was a differential variable between patients with and without NSSI, but no such differentiation was found for the other variables. Our results are consistent with those from Diaz-Marsa et al.³⁷ and Andover et al.⁴¹ where impulsivity and symptoms of anxiety and depression were directly related to NSSI. It is expected that more impulsive patients with greater emotional distress will suffer higher levels of emotional dysregulation, leading to higher risk of engaging in NSSI in order to deal with distressing mental states and regulate their emotions.⁴²

On the other hand, it is also expected that patients with greater difficulties in managing daily life (dysfunctionality), and more age will

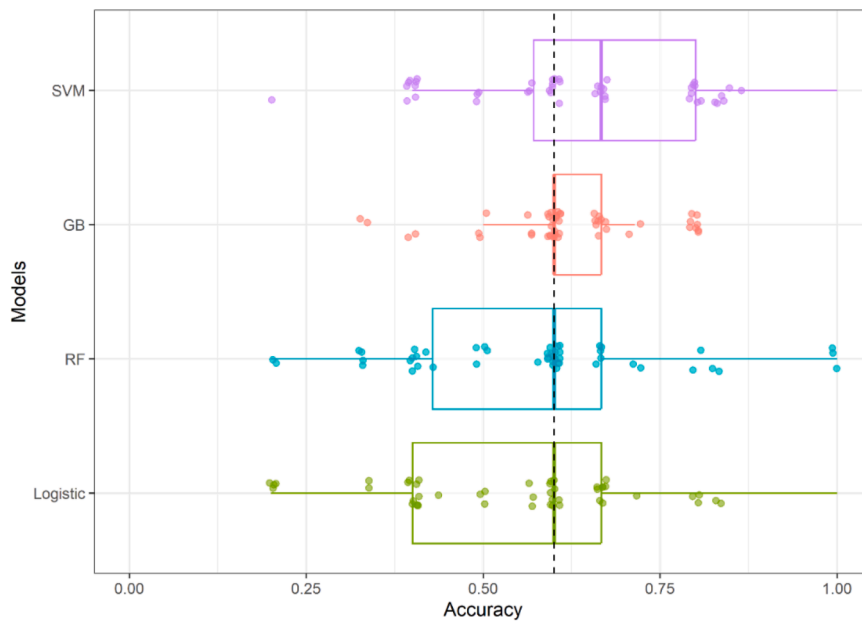


Fig. 1. Accuracy model from patients with and without NSSI
Note. The figure shows a comparison of the models. The dashed line represents the baseline level (0.60). SVM = support vector machine; GB = gradient boosting; RF = random forest.

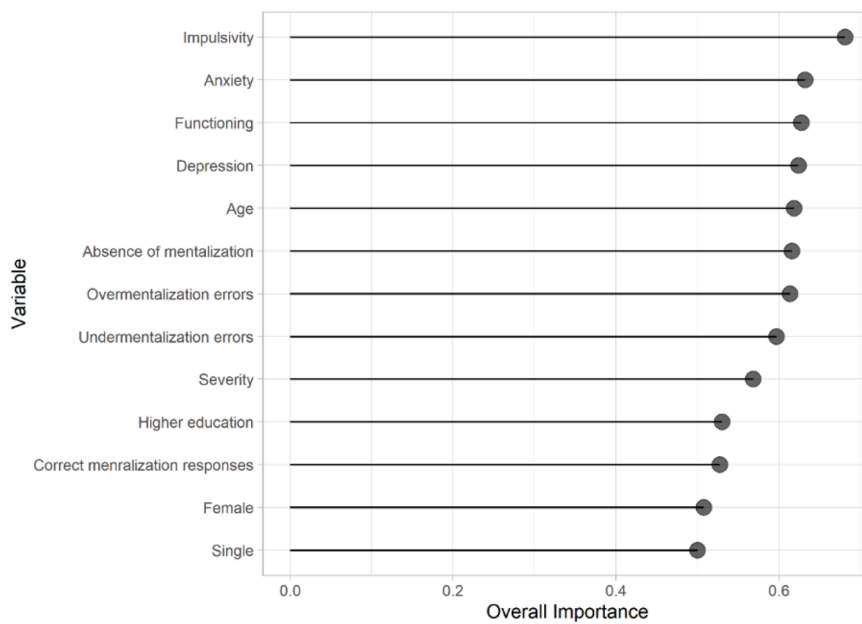


Fig. 2. Variable importance in supported vector machine model for patients with and without NSSI
Note. The figure shows the order of importance of the variables in the model.

also have more risk of NSSI engagement. Older patients often experience more chronic conditions. Additionally, they may have experienced multiple unsuccessful treatments, or did not receive adequate support as symptomatology becomes more severe. At the same time, these patients tend to be the ones with a higher degree of dysfunctionality, most of them presenting some degree of disability or incapacity.

In light of our results, impulsivity, general affective distress and level of functioning therefore remain the most dominant and important predictors of NSSI. In other words, deficits in social cognition, although they may be primary in explaining the interpersonal dysfunction that characterizes patients with a BPD, appear to be secondary contributors to NSSI.

Regarding suicide attempts, no associations were found between the variables studied in the model. These results may seem unexpected or contradictory with respect to those obtained for non-suicidal self-injury; however, they can be explained by the characteristics of our sample. Only 16.88 % of the patients in our sample had no history of suicide attempts, being sample quite unbalanced to find any tendency. A more balanced sample (featured by a larger group of patients without suicide attempts) would have yielded in visualizing a significant relationship between ToM errors and suicide attempt risk. Unfortunately, the difficulties in obtaining the sample are intrinsic to the characteristics of these patients due to the fact that patients with a BPD frequently present self-injurious behavior, it even being within their diagnostic criteria.

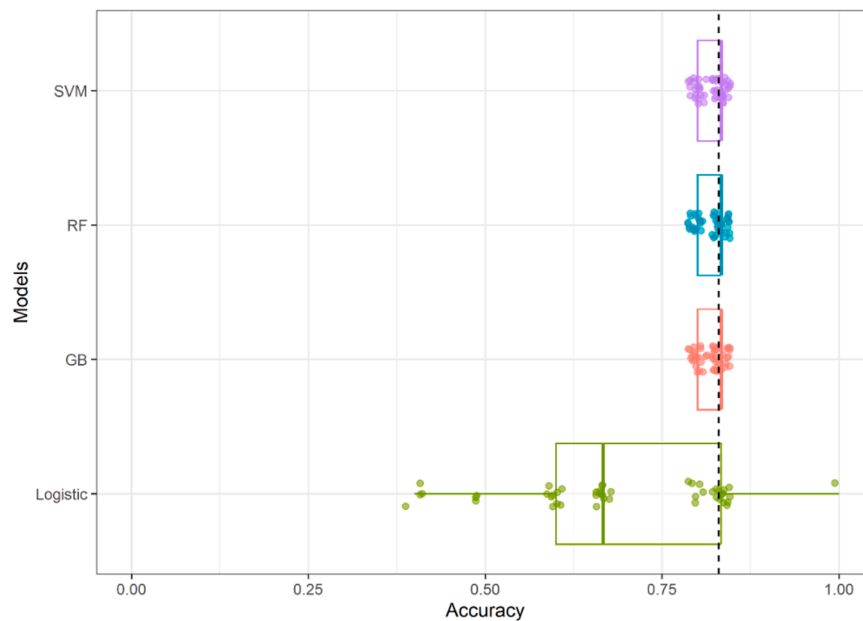


Fig. 3. Accuracy model from patients with and without suicide attempts

Note. The figure shows a comparison of the models. The dashed line represents the baseline level (0.83).

SVM = support vector machine; GB = gradient boosting; RF = random forest.

To sum up, the results of this study are highly novel, since for the first time a complex test of Theory of Mind (highly recommended to assess social cognition deficits in BPD patients) is used to explore the influence of ToM errors on SIB. Rydén et al.⁴³ and Dell'Osso et al.⁴⁴ are the only studies that approximate to the study of this issue. However, both studies show an association between SIB and autistic traits, rather than using a specific SC test with high ecological and contextual validity. Other studies have also shown an association between deficits in social cognition and SIB, such as Kildahl et al.⁴⁵ Kvarstein et al.⁴⁶ or Langjord et al.⁴⁷ In this sense, autistic traits in BPD patients may not only be related to impaired SC, but also to high impulsivity or deficits in neurocognitive performance.

Based on our results and the results by Galvez-Merlin et al.,¹⁹ two profiles of patients with a BPD would be expected: a profile of younger patients, characterized by a higher risk of SIB, impulsivity, emotional dysregulation, but less severe social cognition impairments; and another profile more featured by less impulsive and self-injurious behavior, but with a greater impairment in social cognition that is linked to a loss of functioning and a worse prognosis. Considering the heterogeneity of the BPD profile, it will be necessary to tailor clinical therapies for each patient according to their clinical characteristics.

In this line, we suggest that the combination of Dialectical Behavior Therapy (DBT)⁴² and Mentalization-Based Therapy (MBT)⁹ becomes a promising approach to address the clinical heterogeneity. DBT constitutes a clinical framework specifically designed for patients with a BPD, being its main targets emotional dysregulation and impulsive behavior. DBT has been proven to be effective in reducing suicide attempt risk, and NSSI in these patients.^{6,48} On the other hand, MBT focuses on the development of social skills, personal self-confidence, and empathy, which translates into improved overall functioning.^{49,50} In other words, DBT seems to be more focused on stabilizing clinical symptoms and tackling self-injurious behavior, while MBT complements it with other skills that, despite they do not have such a direct impact on self-injurious behavior, it improves the social well-being and general functioning of patients with BPD.

Regarding limitations of our study, the optimal model selected for analysis in our study has limited predictive utility for classification purposes. Nevertheless, it lays the foundations for future research in psychiatry working with populations with similar characteristics. The

replicability of this model with larger population samples in different clinical and population settings would allow for increasing applicability in the field of mental health.

Secondly, the conclusions of this study do not consider the possible influence of pharmacological treatment on the results, so the present results should be taken with caution. Withdrawal of these drugs could have serious consequences for patients. Nevertheless, pharmacological treatment was limited to the lowest dose necessary to obtain moderate behavioral stability. In addition, we excluded from our study patients who showed signs of sedation or slowing.

In addition, comorbidity with other Axis I disorders was not examined in the current sample. Given that patients with a BPD are frequently diagnosed with comorbid disorders (e.g., depression, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, or dissociative disorders) the failure to examine this comorbidity could have influenced the results. Future studies should take into account possible comorbidities to exclude possible influences on the results. Finally, the sample was composed of patients with moderate-severe severity (CGI > 4) and high dysfunctionality (GAF < 65); this may not represent the average BPD population.

Conclusions

This study explores the influence of social cognition impairments, specifically, theory of mind errors, in non-suicidal self-injuries in borderline personality disorder patients. Theory of mind errors show a modest relationship with the presence of NSSI, other classically studied variables such as impulsivity, loss of functionality and affective dysregulation appear to be dominant in predicting the occurrence of NSSI.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

The project has been designed in line with the ethical principles set out in the Declaration of Helsinki and the current legislation in force in relation to the protection of personal data (Organic Law 3/2018, of

December 5, on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights; and EU Regulation 2016/679 of the European Parliament).

Funding sources

This work was supported by the PI20/01471 project, integrated in the Plan National de I+D+I, AES 2020–2023; funded by the ISCIII and co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) “A way to make Europe”, and a Complutense University of Madrid predoctoral grant (ref. FPU21/04434). The funding sources were involved neither in the design of the study; nor in the collection, analysis, and interpretation of the data; nor in the writing of the report; nor in the decision to submit the article for publication.

Supplementary materials


Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejpsy.2025.100321](https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2025.100321).

References

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed, Text Rev)*. American Psychiatric Association; 2022.
- Westling S, Ramklint M. Self-injurious behavior is common also without personality syndrome. *Lakartidningen*. 2016;113.
- de la Torre-Luque A, Pemau A, Ayad-Ahmed W, et al. Risk of suicide attempt repetition after an index attempt: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2023;81:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2023.01.007>.
- Wang YJ, Li X, Ng CH, Xu DW, Hu S, Yuan TF. Risk factors for non-suicidal self-injury (NSSI) in adolescents: a meta-analysis. *Eclin Med*. 2022;46(10):350. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101350>.
- Fertuck EA, Makhija N, Stanley B. The nature of suicidality in borderline personality disorder. *Prim Psychiatry*. 2007;14(12):40–47.
- Paris J. Suicidality in borderline personality disorder. *Medicina*. 2019;55(6):223. <https://doi.org/10.3390/medicina55060223>.
- Davidson KM, Tyrer P, Norrie J, Palmer SJ, Tyrer H. Cognitive therapy v. usual treatment for borderline personality disorder: prospective 6-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 2010;197(6):456–462. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.074286>.
- Goodman M, Tomas IA, Temes CM, et al. Suicide attempts and self-injurious behaviours in adolescent and adult patients with borderline personality disorder. *Pers Ment Health*. 2017;11(3):157–163. <https://doi.org/10.1002/pmh.1375>.
- Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment. *Psychoanal Inq*. 2013;33(6):595–613. <https://doi.org/10.1080/07351690.2013.835170>.
- Roepke S, Vater A, Preißler S, Heekeren HR, Dziobek I. Social cognition in borderline personality disorder. *Front Neurosci*. 2013;6:195. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00195>.
- Frith CD, Frith U. Social cognition in humans. *Curr Biol*. 2007;17(16):724–732. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.068>.
- Canal-Rivero M, Lopez-Morinigo JD, Barrigón ML, et al. The role of premonitory personality and social cognition in suicidal behaviour in first-episode psychosis: a one-year follow-up study. *Psychiatry Res*. 2017;256:13–20. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.050>.
- Villa J, Pinkham AE, Kaufmann CN, et al. Interpersonal beliefs related to suicide and facial emotion processing in psychotic disorders. *J Psychiatr Res*. 2018;100:107–112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.016>.
- Senna S, Schwab B, Melo HM, et al. Social cognition and suicide-related behaviors in depression: a cross-sectional, exploratory study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2022;44(6):639–643. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2021-2407>.
- Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry*. 2010;9(1):11–15. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00255.x>.
- Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, et al. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(5):623–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>.
- Lahera G, Boada L, Pousa E, et al. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(8):1886–1896. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2061-6>.
- Hatkevich C, Venta A, Sharp C. Theory of mind and suicide ideation and attempt in adolescent inpatients. *J Affect Disord*. 2019;256:17–25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.051>.
- Gálvez-Merlín A, López-Villatoro JM, de la Higuera-González P, et al. Social cognition deficits in borderline personality disorder: clinical relevance. *Psychiatry Res*. 2024;331, 115675. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115675>.
- Thomas D, Bonnaire C. Non-suicidal self-injury and emotional dysregulation in male and female young adults: a qualitative study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2023;34(3):159–168. <https://doi.org/10.5765/jkacp.230033>.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. *Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. American Psychiatric Press; 1997.
- Pérez V, Barrachina J, Soler J, et al. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensitive to detect changes. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(4):229–235.
- Hall RC. Global assessment of functioning: a modified scale. *Psychosomatics*. 1995;36(3):267–275. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71666-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71666-8).
- Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266–1277. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol*. 1995;51:768–774. <https://doi.org/10.1002/1097-4679>.
- Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Imputación múltiple de datos faltantes en investigaciones epidemiológicas y clínicas: potencial y dificultades. *BMJ*. 2009;338:2393, 10.1136/.
- McNeish D. Métodos de datos faltantes para faltas arbitrarias con muestras pequeñas. *J Appl Stat*. 2017;44(1):24–39. <https://doi.org/10.1080/02664763.2016.1158246>.
- Jiang T, Gradus JL, Rosellini AJ. Supervised machine learning: a brief primer. *Behav Ther*. 2020;51(5):675–687. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.05.002>.
- Refaeilzadeh P, Tang L, Liu H. Cross-validation. In: Liu L, Ozsu MT, eds. *Encyclopedia of Database Systems*. Springer; 2009. https://doi.org/10.1007/978-0-387-39940-9_565.
- Kuhn M, Johnson K. *Applied Predictive Modelling*. Springer; 2013.
- Gevrey M, Dimopoulos I, Lek S. Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models. *Ecol Model*. 2003;160(3):249–264. [https://doi.org/10.1016/S0304-3800\(02\)00257-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3800(02)00257-0).
- Tian Y, Shi Y, Chen X, Chen W. AUC maximizing support vector machine with feature selection. *Procedia Comput Sci*. 2011;4:1691–1698. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2011.04.183>.
- Castro-Martín L, Rueda M, Ferri-García R, Hernando-Tamayo C. On the use of gradient boosting methods to improve the estimation with data obtained with self-selection procedures. *Mathematics*. 2021;9(23):2991, 10.3390/.
- Díaz-Marsa M, Gálvez-Merlín A, Guillén AI, et al. Transdiagnostic study of impulsivity and self-injurious behaviour in unstable and impulsive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. 2023;51(3):120–128.
- Escudero J, Zajicek JP, Ifeakor E. Machine learning classification of MRI features of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment subjects to reduce the sample size in clinical trials. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2011 Aug 30–Sep 3*. Boston, MA, USA: IEEE; 2011:7957–7960. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091962>.
- Schnack HG, Nieuwenhuis M, van Haren NE, Abramovic L, Scheewe TW, Brouwer RM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects. *Neuroimage*. 2014;84:299–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.053>.
- Kleindienst N, Bohus M, Ludäscher P, et al. Motives for nonsuicidal self-injury among women with borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(3):230–236. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181663026>.
- Andover MS, Pepper CM, Ryabchenko KA, Orrico EG, Gibb BE. Self-mutilation and symptoms of depression, anxiety, and borderline personality disorder. *Suicide Life Threat Behav*. 2005;35(5):581–591. <https://doi.org/10.1521/suli.2005.35.5.581>.
- Linehan M. *Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. Guilford Publications; 1993.
- Rydén G, Rydén E, Hetta J. Borderline personality disorder and autism spectrum disorder in females: a cross-sectional study. *Clin Neuropsychiatry*. 2008;5(1):22–30.
- Dell’Osso L, Cremone IM, Carpita B, et al. Correlates of autistic traits among patients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*. 2018;83:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.01.002>.
- Kildahl AN, Langjord T, Pedersen G, Hove O, Urnes O, Torgersen T, Eikenaes IH U, Kvarstein EH. Screening for autism in psychiatric inpatients with severe self-harm - results from the Extreme Challenges research project. *Nord J Psychiatry*. 2025;79(4):303–313. <https://doi.org/10.1080/08039488.2025.2497820>.
- Kvarstein EH, Folmo E, Antonsen BT, Normann-Eide E, Pedersen G, Willberg T. Social cognition capacities as predictors of outcome in mentalization-based treatment (MBT). *Front Psychiatry*. 2020;11(691). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00691>.
- Langjord T, Pedersen G, Bovim T, Christensen TB, Eikenaes IU, Hove O, Kildahl AN, Mork E, Norheim AB, Ramlath RK, Ringen PA, Romm KL, Siqveland J, Schonning T, Stanicke L, Torgersen T, Pettersen M, Tveit T, Urnes O, Kvarstein EH. Mental health disorders, functioning and health-related quality of life among extensively hospitalized patients due to severe self-harm - results from the Extreme Challenges project. *Front Psychiatry*. 2023;(1258025):14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1258025>.
- Flynn D, Kells M, Joyce M. Dialectical behaviour therapy: implementation of an evidence-based intervention for borderline personality disorder in public health

- systems. *Curr Opin Psychol.* 2021;37:152–157. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2021.01.002>.
49. Carrera S, Pandolfi G, Cappelletti JY, Padoani W, Salcuni S. Oriented mentalization-based treatment for borderline personality disorder patients: preliminary results at Camposampiero Mental Health Center. *Res Psychother.* 2018;21(3):336. <https://doi.org/10.4081/ripppo.2018.336>.
50. Prada P, Badoud D, Nicastro R, et al. Implémentation francophone de la thérapie basée sur la mentalisation (TBM) pour le trouble de personnalité limite. *Encephale.* 2019;45(2):133–138. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.04.003>.

Decreased oxytocin levels related to social cognition impairment in borderline personality disorder

Alejandra Galvez-Merlin^{1,2} | José M. López-Villatoro^{1,2} |
 Pilar de la Higuera-González^{1,3} | Alejandro de la Torre-Luque^{2,4}  |
 Karina McDowell^{4,5,6,7} | Marina Díaz-Marsá^{1,2,4} | Juan C. Leza^{4,5,6,7} |
 José L. Carrasco^{1,2,4}

¹Health Research Institute of the Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

²Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain

³Department of Personality, Assessment and Clinical Psychology, Faculty of Psychology, UCM, Madrid, Spain

⁴Centre for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁵Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, UCM, Madrid, Spain

⁶Institute of Health Research Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain

⁷Institute of Research in Neurochemistry, UCM, Madrid, Spain

Correspondence

José M. López-Villatoro. Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 2 Seneca Avenue, 28046 Madrid, Spain.
 Email: jolope09@ucm.es

Funding information

Instituto de Salud Carlos III; Universidad Complutense de Madrid; European Regional Development Fund (ERDF)

Abstract

Introduction: Dysfunctions in the oxytocin system have been reported in patients with borderline personality disorder (BPD). Deficits could be related to interpersonal hypersensitivity, which has been previously associated with failures in social cognition (SC) in this disorder, especially in Theory of Mind (ToM) skills. The aim of this work is to study the links between the oxytocin system and SC impairments in patients with BPD.

Method: Plasma oxytocin levels (OXT) and protein expression of oxytocin receptors in blood mononuclear cells (OXTR) were examined in 33 patients with a diagnosis of BPD (age: $M = 28.85$, $DT = 8.83$). Social cognition was assessed using the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). Statistical associations between biochemical factors and different response errors in MASC were analyzed through generalized linear regression controlling for relevant clinical factors.

Results: Generalized linear regression showed a significant relationship between lower OXTR and overmentalization in BPD patients ($OR = 0.90$).

Conclusions: This work supports the relationship between alterations in the oxytocin system and ToM impairments observed in BPD patients, enhancing the search for endophenotypes related to the phenotypic features of the disorder to improve current clinical knowledge and address more specific therapeutic targets.

KEYWORDS

borderline personality disorder, interpersonal hypersensitivity, oxytocin, social cognition, theory of mind

1 | INTRODUCTION

Borderline personality disorder (BPD) is a severe and heterogeneous mental disorder characterized by intense emotional dysregulation and impulsive behavior, in which hypersensitivity to interpersonal rejection, fear of abandonment, and unstable and unsatisfactory interpersonal relationships are nuclear features.¹

The heterogeneity of clinical symptoms has previously been related to diverse biological alterations that may underlie the varying clinical presentation diagnosed as BPD.² Bearing that in mind, identifying potential biomarkers is the cornerstone of personalized therapeutic approaches to tailor diagnosis and therapies to patients.³ Among the pathophysiological features that have been identified in the disease, genetic abnormalities,⁴ dysfunctional serotonergic regulation,⁵ hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis overactivity⁶ and changes in the regulation of the inflammatory response^{2,7} are the most consistent findings nowadays.

Another biomarker of interest due to its potential relationship with particular BPD symptoms, such as emotional instability, hypersensitivity to rejection and fear of abandonment, could be oxytocin (OXT).⁸ Oxytocin constitutes a neuropeptide of nine amino acids produced in the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus, stored within the pituitary gland, and subsequently released into the bloodstream.⁹ OXT receptors (OXTR) are distributed across various brain regions, including the amygdala, ventromedial hypothalamus, nucleus accumbens, basal forebrain, and the cingulate cortex.^{10,11} Additionally, OXTR can be found in peripheral blood mononuclear cells (PBMC), modulating the inflammatory response by promoting the proliferation of PBMC.^{12,13}

Peripheral OXT may be involved in elemental processes, such as parturition and lactation.¹⁴ In contrast, central OXT can reduce the response of the amygdala, modulating the influence of stress hormones through the HPA axis and monitoring brain activity in regions associated with social psychosocial stress, social cognition, and aggressive-conflict behaviors.^{15,16}

Regarding patients with BPD, intranasal OXT administration has been proposed as a promising line of pharmacological treatment for this clinical group¹⁷ and our group has recently published several studies showing decreasing plasma levels of OXT and PBMC OXTR.^{16,18} However, results are still scarce, and more research is needed to study the role of OXT and OXTR in patients with BPD.¹⁹

Some studies support that emotional instability and impulsivity related to difficulties in interpersonal relationships in BPD may be derived from deficits in social cognition in these patients.^{20,21} Social cognition

Significant Outcomes

- Oxytocin (OXT) levels are linked to deficits in social cognition in BPD patients
- Lower OXT receptor levels were associated with more overmentalization errors in BPD
- BPD patients showed more undermentalization errors

Limitations

- The reduced sample size due to the characteristics of the clinical sample and the difficulties in obtaining biological samples
- The possible influence of medications for patients in the neurochemical results.
- The sample was composed by patients with moderate-to-severe severity and high dysfunction, so this sample could not represent the average of BPD population.

(SC) refers to the mental processes that enable individuals to perceive, interpret, manage and respond properly to social information from others.²² One of the main SC components is Theory of Mind (ToM).²³ It is also known as mentalization or mental state attribution, and it involves the ability to infer other people's mental states, considering their intentions, beliefs and emotions.²⁴

Following the theoretical approach derived from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC),^{25,26} two types of errors about inferring others' mental states have been described: overmentalization errors (excessive attribution of mental states) and infra-mentalization errors (deficient attribution of mental states). Specifically, inframentalization errors include undermentalization errors (insufficient attribution of mental states) and total absence of mental inference errors (e.g., lack of mental attributions to social situations, making wrong attributions of physical causality to social situations despite mentalizing explanations).²⁶

Other studies on ToM ability in patients with BPD show how they present overmentalization errors. However, the literature is still scarce in this sense.^{27–30} Recent studies have shown that ToM deficits in people with BPD are not caused by affective disturbances, but clear relationships with disorder chronicity and functional status have been reported.²¹ Specifically, incipient disorder stages were related to a tendency to misunderstand mental states by erroneous overattribution, whereas fewer mental state attributions may be shown as the disorder becomes chronic.

In this way, this study aims to gain insight into the association of phenotypic and endophenotypic characteristics in BPD through the study of the relationship between the role of oxytocin and difficulties in ToM ability in these patients, with the objective of improving the biological and clinical understanding and examine more specifically therapeutic targets.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Participants

Thirty-three adult patients (age: $M = 28.85$, $DT = 8.83$) diagnosed with borderline personality disorder according to DSM-V criteria,³¹ with a moderate-to-severe degree of severity (BPD-CGI [Clinical Global Impression for Borderline Personality Disorder Patients] > 4) and a moderate level of dysfunction (GAF [Global Assessment of Functioning Scale] < 65), were assessed at the Personality Disorders Unit of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain).

Patients were excluded from the study if they met the following criteria: (1) had a neurological or medical illness that could affect brain functions; (2) had an intelligence quotient (IQ) below 85; (3) had a lifetime history of schizophrenia, schizophreniform disorder or bipolar disorder; (4) had a current major depressive episode or a substance use disorder that could affect neuropsychological performance at the time of the assessment. All patients received detailed information about the study, and they signed an informed consent prior to their participation in the research. The clinical research study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos.

2.2 | Clinical measurements

Sociodemographic data was collected through an ad-hoc interview, and pharmacological treatment was collected by consulting clinical records. The collection of data from clinical variables was conducted by experienced psychiatrists and psychologists. Exclusion of other mental or neurological disorders was performed through a clinical interview conducted by a senior psychiatrist with large experience (chief of the Personality Disorders Unit). Severity of the disorder was measured using the Clinical Global Scale for Personality Disorders (CGI-BPD)³² and dysfunctionality was assessed through the Global Assessment of Functioning Scale (GAF).³³ Finally, ToM ability was evaluated with the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC).²⁵ The MASC is an instrument

with high ecological validity. Like a movie, it comprises visual information (facial, gaze and emotions recognition), hearing information (different prosodic aspects) and verbal information (language content). Its response format is a multiple-choice one, which allows to differentiate between correct ToM responses and three different kinds of errors: overmentalization (attributing a mental state despite there being no explanation for it), undermentalization (a mental state wrongly attributed) and total absence of mentalization (giving social situations and mental states purely physical attributions).²⁶ To clarify this multiple-choice format for the MASC Spanish validation,²⁶ the four possible responses for a specific item (*What is Sandra feeling?*) are described: option (a) “*the haircut does not fit her so well*” (absence of mentalization); option (b) “*she is happy for the compliment*” (undermentalization); option (c) “*it is exasperated for her that he is hitting on her so heavy*” (overmentalization); option (d) “*she feels flattered but somehow it catches her by surprise*” (correct mentalization).^{25,26} According to the Spanish validation of the instrument,²⁶ the mean scores on the MASC responses in healthy controls is 33.56 for correct mentalization responses, 6.3 for overmentalization errors, 3.4 for undermentalization errors, and 1.7 for absence of mentalization errors.

2.3 | Specimen collection and preparation

Venous blood samples (10 mL) were collected between 8:00 and 10:00 h after fasting overnight. Blood tubes were centrifuged (641 g, 10 min, 4°C). The resultant plasma samples were collected and stored at -80°C . The rest of the sample was 1:2 diluted in RPMI 1640 medium (Life Technologies, Paisley, UK), and a gradient with Ficoll-Paque (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) was used to isolate mononuclear cells by centrifugation (800 g, 40 min, room temperature [RT]). Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) layer was aspirated and resuspended in RPMI and centrifuged (1116 g, 10 min, RT). The supernatant was removed and the mononuclear cell-enriched pellet was stored at -80°C .

Biochemical determinations in plasma Oxytocin levels were determined through a commercially competitive ELISA-based kit (ref. 500440, Cayman Chemical, Estonia) following the manufacturer's instructions. The absorbance was measured at 405 nm (Synergy 2, Biotek). The intra and interassay CV were 7.2% and 7.0%, respectively.

To obtain valid assay results, plasma samples were previously purified using C18 Sep-Pak columns (Waters, UK) to remove molecules that could interfere with the assay.³⁴

TABLE 1 Descriptive data of sociodemographic, clinical, functional, and biochemical variables.

BPD		
Age (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	28.85 ± 8.83	
		Frequency
Sex	Male	18.2%
	Female	81.8%
Marital status	Single/separated	66.6%
	Married/partnered	33.4%
Current activity	Unemployed	76.6%
	Employed	6.7%
	Studying	16.7%
Educational level	Secondary education	73.3%
	Higher education	26.7%
Pharmacological treatment	Antidepressants	80%
	Antipsychotics	43.3%
	Antiepileptics	40%
	Benzodiazepines	70%
Correct mentalization (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	27.61 ± 5.8	
Overmentalization errors (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	8.58 ± 2.96	
Undermentalization errors (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	5.33 ± 3.16	
Absence of mentalization error (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	3.52 ± 2.82	
OXT (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	69.07 ± 51.52	
OXTR (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	84.33 ± 29.59	
CGI-BPD (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	5.05 ± 0.73	
GAF (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	60.33 ± 5.89	

Abbreviations: BPD, borderline personality disorder; CGI-BPD, severity of the BPD assessed through the Clinical Global Impression for Borderline Personality Disorder Patients; GAF, dysfunctionality assessed through the Global Assessment of Functioning Scale; *M*, mean; *n*, sample size; OXT, plasma oxytocin levels; OXTR, oxytocin receptor levels; *SD*, standard deviation.

2.4 | Biochemical determinations in peripheral blood mononuclear cell (PBMC)

PBMC samples were first fractionated in cytosolic and nuclear extracts as in previously published articles.^{35,36} The protein levels from cytosolic extracts were measured using the Bradford method based on protein–dye binding.

For Western Blot analyses, 15 µg of cytosolic extracts were loaded into an electrophoresis gel. Once separated based on molecular weight, proteins from the gels were blotted onto a nitrocellulose membrane (Transfer Pack, Bio-Rad, Hercules, CA, USA) with a semi-dry transfer system (Bio-Rad) and were blocked in 5% BSA for 1.5 h, and then, the membranes were incubated overnight at 4°C with specific antibodies against OXTR (1:750 BSA 0.5%, sc515809, SCB) and β-actin (1:15,000, A5441, Sigma, St. Louis, MO, USA). After washing with a TBS-Tween solution, the membranes were incubated with the respective horseradish peroxidase-conjugated secondary

antibodies for 90 min at RT and revealed by ECL™ kit following manufacturer's instructions (Amersham Iberica, Spain). Blots were imaged using an Odyssey Fc System (Li-COR Biosciences, Germany) and quantified by densitometry (NIH ImageJ software). β-Actin was used as a loading control. All blots were performed at least three times in separate assays, and the densitometries are expressed in % from the control group.

2.5 | Statistical analysis

Sociodemographic data, MASC and biochemical variables were explored using means and standard deviations for quantitative scores, and proportion of cases for qualitative variables. Generalized linear regression was performed to study the relationship between the different types of ToM responses of the MASC and OXT levels, using age, sex and prescription of antipsychotic treatment

as covariates. In the same line, generalized linear regression was used to study the relationship between the OXTR levels and each type of ToM response scores, controlling for the same covariates. The Akaike information criterion (AIC) was used to support that a regression model with the covariates may explain a higher proportion of the outcome variance than a model without covariates. The adjusted R^2 was used as an effect size estimate and the odds ratio (OR) estimate was used to explore loading magnitude. All the analyses were conducted using the R software v. 4.1.2, with lmer4, psych, and ggplot2 packages.

3 | RESULTS

Table 1 shows descriptive sociodemographic, clinical and biochemical data.

The relationships between the type of responses in the ToM task with OXT plasma and OXTR levels and other relevant clinical variables were studied through generalized linear regression models. Models which included plasma OXT levels were not found to be significant in relation to the type of ToM response in the MASC. However, the generalized linear regression model for the OXTR levels with covariates (Table 2) were significant, showing a significant inverse relationship between the OXTR variable and overmentalization errors (OR = 0.90; $t = -2.38$; $p < 0.05$). According to the Akaike information criterion (AIC), the model with covariates is the one that best explains the probability of make overmentalization responses (AIC = 19.01), as it has a lower AIC index than the model without covariates (AIC = 21.02) (adjusted $R^2 = 0.17$). To put it in another way, lower OXTR levels were associated with more overmentalization errors in patients with BPD. For the rest of the ToM response types (correct mentalization and absence of mentalization errors), OXT or OXTR were not significant variables for the model. Finally, age was directly and significantly related to undermentalizing errors (OR = 1.37; $t = 1.98$; $p = 0.05$), so that older patients will show more undermentalizing errors.

4 | DISCUSSION

Results of our study support the relationship between deficits in oxytocin levels and social cognition impairments, through evaluated ToM errors, observed in borderline personality disorder, broadening current knowledge about endophenotypes related to specific BPD phenotypic characteristics, to improve clinical knowledge and to develop potential therapeutic targets.

TABLE 2 Results of the generalized linear regression models for ToM responses in BPD patients.

Correct mentalization			
	OR	CI 95%	t
Age	0.95	[0.86–1.05]	−1.04
Sex	1.21	[0.96–1.54]	1.7
Antipsychotics	0.86	[0.71–1.05]	−1.58
OXTR	1.03	[0.96–1.09]	0.87
Overmentalization errors			
	OR	CI 95%	t
Age	0.99	[0.86–1.14]	−0.18
Sex	0.80	[0.58–1.12]	−1.37
Antipsychotics	1.28	[0.99–1.67]	1.95
OXTR	0.90	[0.83–0.99]	−2.38*
Undermentalization errors			
	OR	CI 95%	t
Age	1.37	[0.99–1.90]	1.98*
Sex	0.77	[0.36–1.65]	−0.7
Antipsychotics	1.26	[0.69–2.32]	0.8
OXTR	1.02	[0.83–1.25]	0.20
Absence of mentalization errors			
	OR	CI 95%	t
Age	1.12	[0.82–1.54]	0.72
Sex	0.69	[0.33–1.45]	−1.04
Antipsychotics	1.24	[0.68–2.25]	0.74
OXTR	1.07	[0.88–1.31]	0.74

Abbreviation: OXTR, oxytocin receptor levels.

* $p \leq 0.05$.

In previous works of our group, patients with BPD show a deficit in both oxytocin plasma levels and oxytocin receptor (OXTR) levels.¹⁸ The finding of this deficit in OXTR levels in patients with BPD is particularly important, as the effect of oxytocin at the central level is known to be dependent of the dynamics and distribution of its receptor.³⁷

Low levels of oxytocin have been related to an altered response to interpersonal stress, which has also been associated with the emotional instability and interpersonal conflict pattern characteristic of patients with BPD⁸: limbic system may produce an unusually high response in these patients, which would not be sufficiently modulated by the prefrontal cortex, resulting in interpersonal hypersensitivity and emotional dysregulation. Likewise, interpersonal hypersensitivity and

associated emotional instability have also been related to deficits in social cognition in people with BPD.²⁰

On the other hand, regarding social cognition, performance on mental state decoding tasks may not be significantly worse in people with BPD, despite Richman and Unoka³⁸ reported a tendency for patients with BPD to attribute mental states of negative valence to neutral facial expressions. It seems that people with BPD do not have greater problems to recognize isolated emotional stimulus,³⁹ and difficulties may appear in social situations where a more complex mentalizing ability is needed.^{40,41} Regarding the studied types of ToM error, most of the literature shows a tendency for people with BPD to make overmentalization errors, an erroneous overattribution of mental states. However, the results are still ambiguous on this issue, as a mentalizing profile associated with people with BPD has not been well established yet.^{21,27–30}

Results of our study show how a lower expression of OXTR in patients with BPD is significantly associated with higher levels of overmentalization errors. Therefore, our results may show a direct and multivariate relationship between the demonstrated deficit of oxytocin levels plus a deficit in the expression of its receptors and the ToM errors observed in these patients, specifically with overmentalization errors, which are frequently observed in the literature. OXTR expression would provide a better representation of the general functioning of the oxytocin system than plasma OXT levels because it is a measure of the specific state, as, for example, how the OXT system is functioning at a specific moment, rather than reflecting a more general functioning.

A deficit in the oxytocin system has been related to early attachment experiences, suggesting the importance of OXTR in mediating the impact of parental care on the emergence of psychopathology.⁴² Moreover, Jobst et al.⁴³ found a relationship between reduced plasma OXT levels and the existence of a disorganized attachment style. However, it is currently unknown whether this deficit in the oxytocin system could promote a biological vulnerability that contributes to an emotional hypersensitivity to certain stressful childhood situations, leading to the development of a disorganized attachment style, or whether the continued experience of stressful and traumatic situations produces, in the long term, a dysfunction of the oxytocin system.

On the other hand, the disorganized attachment characteristic of patients with BPD may contribute to engage in impulsive behavior and, to a greater degree, different types of aggressive behaviors to get any emotional regulation. This relationship between this deficit in the oxytocin system, disorganized attachment, and aggressive behaviors would explain the efficacy seen of intranasal oxytocin

treatment for impulsive-aggressive behavior in patients with BPD.¹⁷

Therefore, as our results show a relationship between low OXTR levels and overmentalization errors in BPD patients. These results go in line with the Fonagy and Bateman's developmental hypothesis⁴⁴ through this possible relationship between low OXT levels and early attachment dysfunctions. According to Fonagy and Bateman,⁴⁴ difficulties in identifying and understanding mental states may have their origin in an impaired of understanding mental states due to neuropsychological alterations and attachment disturbances due to a non-well attuned upbringing, a non-sensitive environment and experiences of early trauma (i.e., abandonment, neglect, physical, and sexual abuse).

Some authors²¹ have recently established ToM profiles characterized by undermentalization and absence of mentalization in more chronic and severe patients with BPD. In line with these results, undermentalization and absence of mentalization errors would be more severe than overmentalization errors. Our results are also in line with Galvez-Merlin et al.,²¹ since older patients, and therefore with greater chronicity in their majority, will show more ToM errors characterized by undermentalization. In future works it would be interesting to examine the relationship between OXT levels and ToM errors in BPD, to establish different groups of patients according to OXT levels and to test whether higher OXT levels in patients are related more severe ToM errors (undermentalization and absence of mentalization). Furthermore, future investigations must establish linear regressions models which include other clinical variables such as chronicity and experience of traumatic events, in order to define whether the deficit in the OXT system produces ToM errors, and thus emotional instability, or vice versa.

In general, patients with BPD with greater difficulties in social cognition show a worse evolution and adherence to treatment.⁴⁵ In addition, poor recognition of integrated emotional stimuli in these patients has been associated with greater interpersonal hostility, producing higher distrust and impulsive-aggressive behavior that is more difficult to manage.⁴⁰ Therefore, our results lay the groundwork for future studies on possible pharmacological treatments based on the oxytocin system that improve ToM abilities of these patients, with the purpose of producing an improvement in aggressive symptomatology, interpersonal hypersensitivity, improving clinical evolution and adherence to treatment.

Some limitations of this study should be mentioned. First, the reduced sample size. The characteristics of the clinical sample (patients with high levels of severity and dysfunctionality) and the difficulties in obtaining biological samples voluntarily in this group of patients are the

reasons for the reduced sample size. It has unable us from developing a more complex statistical analysis of the relationship between plasma OXT levels, OXTR expression, and other clinical features. Future studies must consider testing the OXTR expression levels in more chronic patients, comparing them to less chronic and more acute patients, and also, to define their relationship with impulsive-aggressive behavior.

Second, comorbidity with other Axis I disorders has not been examined in the current sample. Because BPD patients are frequently diagnosed with comorbidity disorders such as depression, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder or dissociative disorders, not having examined this comorbidity could have influenced results. Future studies must consider possible comorbidities in order to exclude potential influences on results.

Furthermore, it is also important to highlight the use of pharmacological treatment by the patients in the sample. The discontinuation of the pharmacological treatment would have serious clinical consequences and, to preserve patients' health and reduce the clinical risk, current pharmacological treatment has not been eliminated in this study. However, pharmacological treatment was limited to the lowest needed dose to obtain moderate behavioral stability that would allow the proper treatment, but without including patients who showed signs of sedation or slowing. In future studies, all the drug-related data should be collected in detail in order to deduce their possible consequences through a more complete statistical analysis.

Finally, the sample was composed of patients with moderate-severe (BPD-CGI [Clinical Global Impression for Borderline Personality Disorder Patients]) and high dysfunctionality (GAF [global activity assessment scale] < 65). Therefore, the findings of our study cannot be generalized to all patients with impulsive-aggressive personality disorders as our patients were severely affected by the disorder, so they do not represent the average population of people with BPD.

To conclude, this work confirms the relationship between deficits in the oxytocin system and SC deficits, though ToM errors, observed in BPD patients, enhancing the search for endophenotypes related to the phenotypic features of this disorder, with the aim to improve clinical knowledge and developing specific therapeutic targets. In particular, our results show an inverse relationship of the OXT receptor expression with ToM errors characterized by erroneous overattribution of mental states, the most frequently observed mentalizing error in BPD patients according to the literature. In general, BPD patients with greater difficulties in social cognition show worse evolution and adherence to treatment, as well as greater impulsive-aggressive behavior. In light of these previous

results, our study paves the way for future studies on possible pharmacological treatments based on the oxytocin system to improve patients' ToM abilities, aiming to improve aggressive symptomatology, interpersonal hypersensitivity and treatment adherence.

FUNDING INFORMATION

This work was supported by the PI20/01471 project, integrated in the Plan National de I+D+I, AES 2020–2023; funded by the ISCIII and co-funded by the European Regional Development Fund (ERDF) “A way to make Europe”, and a Complutense University of Madrid predoctoral grant (ref. FPU21/04434). The funding sources were involved neither in the design of the study; nor in the collection, analysis, and interpretation of the data; nor in the writing of the report; nor in the decision to submit the article for publication.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://www.webofscience.com/api/gateway/wos/peer-review/10.1111/acps.13679>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Alejandro de la Torre-Luque  <https://orcid.org/0000-0003-0595-6127>

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition, Text Revision)*. American Psychiatric Association; 2022.
2. López-Villatoro JM, Díaz-Marsá M, De la Torre-Luque A, et al. Inflammatory and oxidative endophenotypes in borderline personality disorder: a biomarker cluster analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2023;24(7):587-594. doi:10.1080/15622975.2023.2183254
3. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, et al. Identification of a blood-based biological signature in subjects with psychiatric disorders prior to clinical manifestation. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(8):627-632. doi:10.3109/15622975.2011.599861
4. Vogel F, Wagner S, Başkaya O, et al. Variable number of tandem repeat polymorphisms of the arginine vasopressin receptor 1A gene and impulsive aggression in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet*. 2012;22(2):105-106. doi:10.1097/YPG.0b013e32834accad
5. Coccaro EF, Lee R, Kavoussi RJ. Aggression, suicidality, and intermittent explosive disorder: serotonergic correlates in

- personality disorder and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(2):435-444. doi:10.1038/npp.2009.148
6. Zimmerman DJ, Choi-Kain LW. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in borderline personality disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(3):167-183. doi:10.1080/10673220902996734
 7. MacDowell KS, Marsá MD, Buenache E, et al. Inflammatory and antioxidant pathway dysfunction in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2020;284:112782. doi:10.1016/j.psychres.2020.112782
 8. Herpertz SC, Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):840-851. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020216
 9. Vigneaud VD, Ressler C, Swan CJM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J Am Chem Soc*. 1953;75(19):4879-4880. doi:10.1021/ja01115a553
 10. Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*. 2013;253:155-164. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.08.048
 11. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol*. 2009;88(2):127-151. doi:10.1016/j.pneurobio.2009.04.001
 12. Macciò A, Madeddu C, Chessa P, Panzone F, Lissoni P, Mantovani G. Oxytocin both increases proliferative response of peripheral blood lymphomonocytes to phytohemagglutinin and reverses immunosuppressive estrogen activity. *In Vivo (Athens, Greece)*. 2010;24(2):157-163.
 13. Szeto A, Sun-Suslow N, Mendez AJ, Hernandez RI, Wagner KV, McCabe PM. Regulation of the macrophage oxytocin receptor in response to inflammation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312(3):E183-E189. doi:10.1152/ajpendo.00346.2016
 14. Sofroniew MV. Vasopressin and oxytocin in the mammalian brain and spinal cord. *Trends Neurosci*. 1983;6:467-472. doi:10.1016/0166-2236(83)90221-7
 15. Brüne M. On the role of oxytocin in borderline personality disorder. *Br J Clin Psychol*. 2016;55(3):287-304. doi:10.1111/bjc.12100
 16. Díaz-Marsá M, López-Villatoro JM, De la Torre-Luque A, et al. Decreased oxytocin plasma levels and oxytocin receptor expression associated with aggressive behavior in aggressive-impulsive disorders. *J Psychiatr Res*. 2024;170:200-206. doi:10.1016/j.jpsychires.2023.12.032
 17. Herpertz SC, Schneider I, Schmahl C, Bertsch K. Neurobiological mechanisms mediating emotion dysregulation as targets of change in borderline personality disorder. *Psychopathology*. 2018;51(2):96-104. doi:10.1159/000488357
 18. Carrasco JL, Buenache E, MacDowell KS, et al. Decreased oxytocin plasma levels and oxytocin receptor expression in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(4):319-325. doi:10.1111/acps.13222
 19. Bertsch K, Herpertz SC. Oxytocin and borderline personality disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;35:499-514. doi:10.1007/7854_2017_26
 20. Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment. *Psychoanal Inquiry*. 2013;33(6):595-613. doi:10.1080/07351690.2013.835170
 21. Galvez-Merlin A, Lopez-Villatoro JM, De la Higuera-Gonzalez P, et al. Social cognition deficits in borderline personality disorder: clinical relevance. *Psychiatry Res*. 2023;331(115675):115675. doi:10.1016/j.psychres.2023.115675
 22. Frith CD, Frith U. Social cognition in humans. *Curr Biol*. 2007;17(16):R724-R732. doi:10.1016/j.cub.2007.05.068
 23. Green MF, Penn DL, Bentall R, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1211-1220. doi:10.1093/schbul/sbm145
 24. Frith CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Classic ed. Psychology Press; 2015.
 25. Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, et al. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(5):623-636. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
 26. Lahera G, Boada L, Pousa E, et al. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(8):1886-1896. doi:10.1007/s10803-014-2061-6
 27. De la Higuera-González P, Gálvez-Merlín A, Rodríguez-Toscano E, Andreo-Jover J, De la Torre-Luque A. Theory of mind and psychopathology: a comprehensive assessment and an overview of impairments en. In: Lopez-Soto T, Garcia-Lopez A, Salguero-Lamillar FJ, eds. *The Theory of Mind under Scrutiny: Psychopathology, Neuroscience, Philosophy of Mind and Artificial Intelligence*. Vol 34. Springer; 2024.
 28. McLaren V, Gallagher M, Hopwood CJ, Sharp C. Hypermentalizing and borderline personality disorder: a meta-analytic review. *Am J Psychother*. 2022;75(1):21-31. doi:10.1176/appi.psychotherapy.20210018
 29. Sharp C, Pane H, Ha C, et al. Theory of mind and emotion regulation difficulties in adolescents with borderline traits. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(6):563-573.e1. doi:10.1016/j.jaac.2011.01.017
 30. Somma A, Ferrara M, Terrinoni A, et al. Hypermentalizing as a marker of borderline personality disorder in Italian adolescents: a cross-cultural replication of Sharp and colleagues' (2011) findings. *Border Pers Disorder Emot Dysregul*. 2019;6:5. doi:10.1186/s40479-019-0104-5
 31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
 32. Perez V, Barrachina J, Soler J, et al. The clinical global impression scale for borderline personality disorder patients (CGI-BPD): a scale sensible to detect changes. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(4):229-235.
 33. Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 1995;3:267-275.
 34. Szeto A, McCabe PM, Nation DA, et al. Evaluation of enzyme immunoassay and radioimmunoassay methods for the measurement of plasma oxytocin. *Psychosom Med*. 2011;73(5):393-400. doi:10.1097/PSY.0b013e31821df0c2
 35. Díaz-Marsá M, Macdowell KS, Guemes I, Rubio V, Carrasco JL, Leza JC. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system in peripheral blood mononuclear cells from patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46(12):1610-1617. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.09.009
 36. García-Bueno B, Bioque M, Mac-Dowell KS, et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis

- of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(2):376-387. doi:10.1093/schbul/sbt001
37. Vaidyanathan R, Hammock EA. Oxytocin receptor dynamics in the brain across development and species. *Dev Neurobiol.* 2017;77(2):143-157. doi:10.1002/dneu.22403
38. Richman MJ, Unoka Z. Mental state decoding impairment in major depression and borderline personality disorder: meta-analysis. *Brit J Psychiatry J Ment Sci.* 2015;207(6):483-489. doi:10.1192/bjp.bp.114.152108
39. Schilling L, Wingenfeld K, Löwe B, et al. Normal mind-reading capacity but higher response confidence in borderline personality disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(4):322-327. doi:10.1111/j.1440-1819.2012.02334.x
40. Minzenberg MJ, Poole JH, Vinogradov S. Social-emotion recognition in borderline personality disorder. *Compr Psychiatry.* 2006;47(6):468-474. doi:10.1016/j.comppsy.2006.03.005
41. Preißler S, Dziobek I, Ritter K, Heekeren HR, Roepke S. Social cognition in borderline personality disorder: evidence for disturbed recognition of the emotions, thoughts, and intentions of others. *Front Behav Neurosci.* 2010;4:182. doi:10.3389/fnbeh.2010.00182
42. Cataldo I, Azhari A, Lepri B, Esposito G. Oxytocin receptors (OXTR) and early parental care: an interaction that modulates psychiatric disorders. *Res Dev Disabil.* 2018;82:27-38. doi:10.1016/j.ridd.2017.10.007
43. Jobst A, Padberg F, Mauer MC, et al. Lower oxytocin plasma levels in borderline patients with unresolved attachment representations. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:125. doi:10.3389/fnhum.2016.00125
44. Fonagy P, Bateman A. The development of borderline personality disorder—a mentalizing model. *J Pers Disord.* 2008;22(1):4-21.
45. Bringmann SA, Maidman PE. De diagnose van autismespectrumstoornis bij vrouwen met suïcidaliteit en kenmerken van een borderline-persoonlijkheidsstoornis [Diagnosis of autism spectrum disorder in women with suicidality and characteristics of borderline personality disorder]. *Tijdschr Psychiatr.* 2019;61(2):121-125.

How to cite this article: Galvez-Merlin A, López-Villatoro JM, de la Higuera-González P, et al. Decreased oxytocin levels related to social cognition impairment in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2024;1-9. doi:10.1111/acps.13679

